Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

104

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude WAINSTAIN

NE LE 1ER JANVIER 1947 A PARIS (13°)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LA MOUTARDE A L'AZOTE EN APPLICATIONS LOCALES DANS LE TRAITEMENT DES HEMATODERMIES

PRESIDENT : MONSIEUR DEGOS, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claude WAINSTAIN

NE LE 1ER JANVIER 1947 A PARIS (13°)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LA MOUTARDE A L'AZOTE EN APPLICATIONS LOCALES DANS LE TRAITEMENT DES HEMATODERMIES

PRESIDENT : MONSIEUR DEGOS, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Vé

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme

A mon fils

A ma soeur

A mes beaux-parents

A tous ceux qui me sont chers

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur LE PROFESSEUR R. DEGOS
Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques de la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Louis

Pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de notre
thèse

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre respectueuse gratitude .

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR R. DEBRÉ

Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques de la
Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de notre
thèse

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre respectueuse gratitude .

A notre Maître le Docteur C. GRUPPER

Médecin chef du Service Dérmatologique
de la Fondation Rothschild
Ancien Assistant de l'Hôpital St Louis

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé tout au long de notre travail

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'enseignement qu'il nous a donné
dans son service.

A nos maîtres dans les hôpitaux de Paris

Monsieur le PROFESSEUR J. GOSSET
Professeur de clinique chirurgicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des hôpitaux

Monsieur le DOCTEUR J. DUHAMEL
Professeur au Collège de Médecine
Chef de service à la consultation de
médecine de l'hôpital Saint-Antoine

Monsieur le DOCTEUR J. SALET
Professeur au Collège de Médecine
Chef de service de pédiatrie à
l'hôpital Bretonneau

Monsieur le DOCTEUR P. LAMBERT
Médecin chef de service du centre
hospitalier intercommunal de Montreuil

Pour l'enseignement qu'ils nous ont dispensé

Aux Médecins de l'hôpital gouvernemental Rambam
(Haifa)
En souvenir de leur accueil chaleureux

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre vive
reconnaissance.

Au DOCTEUR Rose-Marie DUREPAIRE

Médecin Adjoint à la Fondation Rothschild
qui nous a guidé de son expérience
et nous a fait profiter de ses conseils
pour la réalisation de ce travail

Au DOCTEUR Jacques GIRARD

Médecin assistant
pour l'aide précieuse qu'il
nous a apportée

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements
sincères.

A mes amis

LE DOCTEUR C. SABBAH

LE DOCTEUR C. WEISSELBERG I.H.P.

LE DOCTEUR J. STROL

LE DOCTEUR P. COHEN

I N T R O D U C T I O N

L'application de moutarde à l'azote au contact des lésions cutanées hématodermiques est d'un apport relativement récent.

Préconisée par Haserick en 1959, elle est un élément de valeur dans l'arsenal thérapeutique encore réduit dont nous disposons contre cette affection.

En effet, bien que les hématodermies soient une maladie de système, l'atteinte de la peau y est longtemps isolée et reste prédominante tout au long de l'évolution.

C'est pourquoi un traitement purement local peut suffire à contrôler la maladie pendant de longues années.

De toutes les substances anti-mitotiques ainsi employées, la moutarde à l'azote garde une place privilégiée, tant par son efficacité que par sa simplicité d'emploi et son absence totale de toxicité générale.

Il ne s'agit cependant que d'un traitement palliatif, et tôt ou tard le processus malin, se disséminant, finit par lui échapper; force est alors de recourir à des thérapeutiques bien plus agressives.

P L A N

1) généralités.

2) mécanisme d'action.

3) historique.

4) matériel et méthodes.

5) présentation de 23 cas.

6) résultats et analyse.

7) comparaison avec la littérature.

8) conclusion.

9) bibliographie.

G E N E R A L I T E S

La place de la méchloréthamine locale dans le traitement des hématodermies.

Le traitement actuel des hématodermies, incapable d'éviter l'évolution fatale de l'affection, est par là-même soumis à plusieurs obligations fondamentales.

Il doit d'abord faire preuve d'efficacité, en améliorant l'état lésionnel et fonctionnel du malade, en permettant d'obtenir des rémissions plus ou moins complètes et durables, en tentant enfin de contrôler au mieux la progression de la maladie.

D'autre part, s'adressant à une affection susceptible d'évoluer spontanément lentement, sur de nombreuses années, et pour laquelle il n'est pas encore de traitement radical précoce, le maniement des thérapeutiques les plus agressives doit être le plus retardé et le plus parcimonieux possibles.

Enfin, le traitement doit être adapté dans chaque cas au type d'hématodermie rencontré, qu'il s'agisse du type de la prolifération cellulaire, du degré de l'atteinte cutanée, ganglionnaire ou médullo-sanguine, de l'aspect clinique des lésions cutanées enfin.

C'est dire que le bilan s'impose, à la fois clinique, histo-cytologique, biologique et hématologique, afin qu'à chaque stade d'évolution maligne de la maladie soit opposé le type de traitement approprié.

Trois thérapeutiques sont au premier plan, tant par l'unanimité de leur emploi que par la qualité des résultats obtenus.

- La radiothérapie est employée depuis longtemps, selon des modalités variables : radiothérapie superficielle, localisée ou secteur par secteur; téléradiothérapie à fenêtre de béryllium; radiothérapie profonde; plus récemment, cobalthérapie et bétatron, générateurs de hautes doses d'énergie, et électronthérapie.

- La chimiothérapie anti-néoplasique fait appel à des produits nombreux; la plupart ont été tentés, et beaucoup n'ont donné que des résultats décevants, Les plus utilisés sont des agents alcoylants (cyclophosphamide, chlorambucil), des cytostatiques poisons du fuseau (vincaleucoblastine) ou antibiotiques (actinomycine D), des antimétaboliques, de maniement plus aisé (améthoptérine).
  Ces substances s'administrent par voie générale, parfois associées en une polychimiothérapie; plus rarement en injections intra-artérielles au voisinage des lésions.

- La corticothérapie, enfin, est largement employée. Elle est active au stade précoce de la maladie. Plus tard, elle reste utile, associée alors à l'un des traitements précédents.

Ces trois thérapeutiques possèdent leurs risques inhérents.

- La radiosensibilité des lésions hématodermiques diminue au cours du traitement, et le seuil de tolérance de la peau limite l'augmentation des doses d'irradiation. Une atrophie cutanée, des récidives qui s'ulcèrent, une reprise évolutive de la maladie peuvent se voir.
  La radiothérapie doit donc être la plus tardive possible, et n'employer que les doses efficaces les plus faibles.

Néanmoins, avec les progrès techniques actuels, les indications de ce traitement semblent s'étendre aux stades les plus précoces.

- L'emploi par voie générale de médications cytotoxiques expose à des accidents nombreux, sanguins, hépatiques, digestifs, nerveux. L'atteinte médullaire, surtout, impose chez ces malades une surveillance attentive et peut retarder l'emploi de traitements ultérieurs.
- Enfin la corticothérapie massive, ou au long cours, expose aux complications gastriques, osseuses et hydro-électrolytiques bien connues. Là encore, surveillance et précautions d'emploi s'imposent.

Ces trois traitements majeurs sont diversement employés, et il est difficile d'en schématiser l'emploi.

- Dans le mycosis fongoïde et les réticuloses malignes cutanées, seul l'aspect clinique, histo-cytologique et évolutif déterminent le choix du traitement. C'est en règle devant une infiltration profonde des lésions, devant des tumeurs, devant des signes de malignité franche et d'évolution rapide, que s'emploieront alternativement radiothérapie, chimiothérapie et corticoïdes.
- Dans la leucémie lymphoïde, le traitement par les antimitotiques est souvent insuffisant à réduire les lésions cutanées, et la radiothérapie est alors adjointe.
- Les rares lésions cutanées de la leucémie myéloïde chronique bénéficient partiellement de l'emploi du Misulban.

Parce que les traitements majeurs sont souvent limités à un emploi de courte durée, qu'ils peuvent, en bouleversant la relation "hôte-tumeur", précipiter l'évolution d'une affection jusque là quiescente; parce qu'ils peuvent diminuer l'efficacité de traitements ultérieurs, ou empêcher leur emploi; parce qu'enfin leur grande toxicité peut mettre en jeu la vie même du malade, de nombreuses tentatives ont été faites pour retarder leur utilisation, tout en soulageant le malade et en contrôlant tant bien que mal son affection, par l'emploi de thérapeutiques mineures.

Celles-ci, qui n'ont pas de prétentions curatrices, représentent le premier échelon de "l'escalade" thérapeutique dictée par l'évolution de la maladie.

- Certains topiques locaux, comme la pommade de Dalibour, les bains d'amidon, les crèmes acides, peuvent améliorer le prurit et assouplir la peau. Le goudron, associé ou non aux ultra-violets, a donné de bons résultats. Les ultra-violets eux-mêmes, les rayons de Grenz, peuvent se montrer utiles.
  L'application locale de corticoïdes sous occlusion, ou leur injection intra-lésionnelle, permettent d'obtenir des succès aux stades de début.
  Citons encore les améliorations obtenues par l'implantation d'agents radioactifs, la cure chirurgicale de lésions uniques, l'emploi de la nivaquine ou de l'auréomycine.
  Parallèlement, c'est le traitement du prurit par les sédatifs, les anti-histaminiques; c'est le traitement de l'infection si fréquente par les antibiotiques appropriés; ce sont tous les adjuvants de la phase terminale de l'évolution : euphorisants, hormones sexuelles, cytochrome, coenzyme, transfusions sanguines.

- Répondant à ces préoccupations fondamentales, d'être efficace sans être toxique, et de temporiser tout en soulageant le malade, l'emploi local d'antimitotiques, et en particulier de moutarde à l'azote, est actuellement bien codifié et bénéficie d'un recul de 13 ans depuis l'observation princeps de HASERICK, RICHARDSON et GRANT en 1959.

  En effet, de nombreuses substances ont été employées localement : cytostatiques comme la démécolcine (COTTINI), la podophylline (SMITH, SULLIVAN), le thiocolciran (THIERS); antimétaboliques, comme le 5-fluoro-uracile (KLEIN, WALDORF, LUIKART, WILLIAMS) ou le thiotépa (MICHEL, GRUPPER); isotopes, comme le phosphore radio-actif (MILLER); alcoylants, comme le cyclophosphamide (VINEYARD)

- L'emploi de la méthyl-bis-chloréthylamine (méchloréthamine ou Caryolysine) est préférable par son efficacité plus grande et surtout son absence de toxicité générale, absence qui en permet l'emploi ambulatoire sous surveillance périodique.

Après avoir brièvement indiqué les bases théoriques de ce traitement, et en avoir rappelé l'historique, nous présenterons 23 cas traités ainsi depuis 1969 dans le service du Docteur Ch. GRUPPER.

A la lumière des résultats obtenus, nous étudierons les indications de cette thérapeutique palliative des hématodermies.

MECANISME D'ACTION

Rappel du mode d'action des moutardes à l'azote

L'activité anti-mitotique de la méthyl-bis-chloréthylamine est liée à ses deux radicaux chloro-éthyle. Lorsque le corps est mis en solution ionisante, il se produit une rapide succession de réactions chimiques d'hydroxylation, de cyclisation et de condensation, aboutissant à de nombreux composés de moins en moins actifs. Les premiers dérivés sont seuls actifs; ce sont des cations éthylènimonium, à ammonium quaternaire, mais ils sont transitoires et très vite dégradés. C'est ainsi que l'activité de la solution de moutarde à l'azote diminue de moitié dès la première demi-heure, et n'est plus que de 11 % à la 48e heure. Cette particularité impose un emploi rapide après la mise en solution du produit, et explique l'absence de toxicité générale du produit lors de son application locale.

Le mécanisme intime de l'action anti-mitotique des agents alcoylants comme la méthyl-bis-chloréthylamine est aujourd'hui mieux connu. L'alcoylation se fait au niveau nucléaire, et consiste en l'établissement de ponts stables entre deux bases guanine de l'ADN. La séparation des deux chaines d'ADN est alors impossible, et partant l'ADN ne peut plus jouer son rôle dans la division cellulaire. Il existe des mécanismes de réparation très actifs, probablement enzymatiques, qui pourraient rendre compte de certaines résistances au traitement.

L'action des agents alcoylants est "radio-mimétique", similaire à l'action des radiations ionisantes à plusieurs titres : les cellules sont atteintes quel que

soit leur stade dans la mitose, y compris le stade Go (cellules quiescentes). Les mutations provoquées sont de même type. Les syndrômes léthaux, digestifs et sanguins, sont similaires; enfin certains cancers ont une sensibilité semblable pour les deux thérapeutiques.

Les cellules à division accélérée sont les plus sensibles à l'action de la moutarde à l'azote; les lymphocytes sont les plus sensibles des cellules différenciées.

Mode d'action locale des moutardes à l'azote appliquées en topique

Appliquée en topique à concentration non vésicante, la solution de méthyl-bis-chloréthylamine possède des propriétés antimitotiques évidentes. Deux mécanismes peuvent en rendre compte.

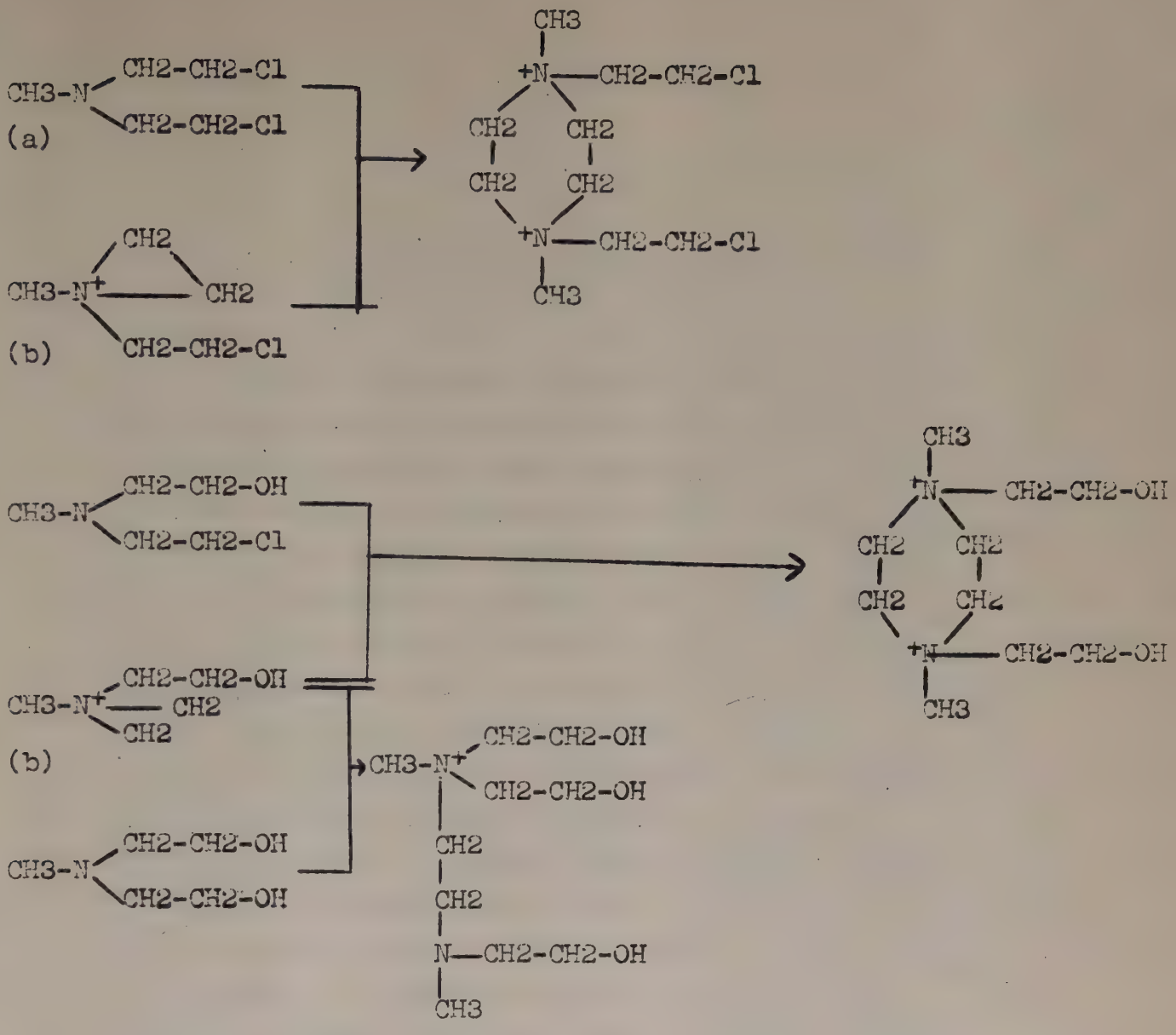
a) l'action directe anti-mitotique

elle est encore mal connue. Il existe une pénétration dans l'épiderme, comme en témoigne la possibilité de survenue d'une hypersensibilité retardée, mais il ne semble pas que puisse pénétrer une dose suffisante pour être directement léthale pour la population maligne (VAN SCOTT, 1970).
Des études complémentaires permettront peut-être de préciser le mécanisme exact de la pénétration du produit ou de ses dérivés, et leur devenir.

b) l'action indirecte par l'intermédiaire d'une sensibilisation de contact

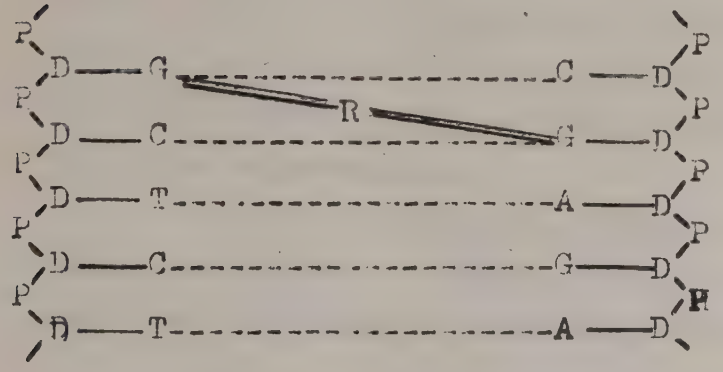
les propriétes sensibilisantes de la moutarde à l'azote sont connues, depuis GOLDMAN et MAC NARY (1943), SULZBERGER (1947) et NEXMAND (1950) qui fait l'expérimentation sur lui-même.
Appliquée en topique dans les hématodermies, dont on sait que la réponse immunologique est normale (CLENDENNING, 1965) (BLAYLOCK, 1966), elle peut provoquer l'apparition d'une hypersensibilité retardée, pleinement démontrée par les travaux de WALDORF, HAYNES et VAN SCOTT en 1967.
Ces auteurs soulignent que l'haptène en cause doit être un des produits de dégradation chimique du corps en solution.
La survenue d'une telle sensibilisation, et d'une eczématisation de contact, contribue à la régression des lésions hématodermiques. Ce fait, déjà remarqué par ROSTEMBERG et MEAGHER en 1962, est confirmé par l'équipe de WALDORF, RATNER et VAN SCOTT (1968), puis VAN SCOTT et WINTERS (1970).

Il est possible que la sensibilisation obtenue permette l'arrivée de cellules immunologiquement compétentes dans une région antérieurement sans défenses immunologiques.



Réactions de la moutarde à l'azote en solution aqueuse

(a): méthyl-bis-chloréthylamine
(b): les deux cations éthylènimonium successivement formés
(d'après J.Org Chem 11,1946 cité in Ann Int Med 67,2 1967 p.256)



P:groupe phosphoré
D:désoxyribose
C:cytosine
G:guanine
T:thymidine
A:adénine
---:liaison hydrogène
R:agent alcoylant

Mode d'action des agents alcoylants bifonctionnels

(d'après Connors T.A. in Cancer Research 29,1969 cité in Rev Prat 20, 1970, p.4260)

H I S T O R I Q U E

Le"gaz moutarde", préparé en 1859 par GUTRIE, employé comme gaz de combat pendant la Grande Guerre, a d'abord été étudié pour ses effets nocifs locaux et généraux; dès 1929-1931, BERENBLUM constate le rôle inhibiteur du gaz sur les sarcomes expérimentaux du rat. Le dérivé azoté, ou "moutarde à l'azote", est fabriqué avant la seconde guerre mondiale. Les études sur ses propriétés antinéoplasiques et son application en pathologie humaine se sont développées pendant et après la guerre, avec les travaux de GOODMAN, GILMAN et WINTROBE à Yale (1942), de JACOBSON à Chicago (1943), de RHOADS et KARNOFSKY au Memorial Hospital. En France, JUSTIN-BESANÇON, LAMOTTE-BARRILLON et POLONOVSKI présentent dès 1947 les premiers résultats obtenus dans les hémopathies malignes. L'emploi des moutardes à l'azote en dermatologie est le fait de KARNOFSKY, OSBORNE, PHILPOT, TAFFEL, KIERLAND, WINTROBE. En France, A. TOURAINE publie les prémières expérimentations en 1948.

Dès 1931, ADAIR et BAGG appliquent le gaz moutarde en topique sur certaines tumeurs malignes de la peau. En 1951, les auteurs hongrois Von SZODORAY et KÖRÖSSY expérimentent une pommade à la moutarde à l'azote sur diverses lésions dermatologiques, comme le psoriasis, le vitiligo, le lupus érythémateux.

Après l'emploi en 1955 d'un onguent à la démécolcine par COTTINI et RANDAZZO sur 24 malades, dont deux porteurs d'hématodermie, HASERICK, RICHARDSON et GRANT

publient en 1959 le premier cas de mycosis fongoïde traité par une solution de moutarde à l'azote.

De nombreuses publications font suite, comme celles de WILKINSON et HASERICK (1960), de VILANOVA et MORAGAS, en Espagne (1961), de VINEYARD et MITCHELL (1961).

En 1962, MADISON et HASERICK publient les résultats obtenus dans 9 cas d'hématodermies. Citons la publication de SIPOS en 1965 sur 7 cas; celle de ARONDELL et CHAN, en 1968, sur 11 mycosis fongoïdes à un stade avancé. En 1963, WALDORF, RATNER et VAN SCOTT étudient les modifications cellulaires apparaissant après le traitement ; en 1971, Mmes SANDBANK et BEN-BASSAT les étudient en microscopie électronique. En 1970 , VAN SCOTT et WINTERS étudiaient l'emploi de concentrations élevées dans 21 cas de mycosis fongoïdes.

En France WORINGER et WILHELM ont employé en 1959 une pommade à la moutarde à l'azote dans des cas de psoriasis.

ELALOUF, GIRARD, Mme DUREPAIRE et GRUPPER publient en 1970 le résultat de l'application de moutarde à l'azote dans 11 cas d'hématodermies.

MATERIEL ET METHODES

23 cas d'hématodermies traités par la méchloréthamine locale sont présentés. Le premier cas a été traité depuis janvier 1969.

5 de nos malades sont des femmes; l'âge moyen des malades est de 64 ans, allant de 37 à 85 ans.
La durée du traitement par la moutarde à l'azote est de 14 mois en moyenne, allant de 1 mois à 3 ans.

Les hématodermies rencontrées sont de types variés : mycosis fongoïde et prémycosis; réticulose maligne ou hématodermie monomorphe.
Certains cas n'ont pu être classés avec certitude; dans d'autres, deux diagnostics histologiques différents se sont succédés, ou ont été retrouvés simultanément en deux localisations cutanées.

La participation médullo-sanguine peut consister en une réaction de type leucémique lymphoïde; certains sujets possèdent des cellules mononucléées anormales, cellules de Sézary ou s'en rapprochant.

L'atteinte ganglionnaire peut se révéler un lympho ou un réticulo-sarcome; ailleurs, c'est une adénopathie maligne difficile à classer.

Dans la majorité des cas, un ou plusieurs traitements ont précédé l'emploi de la méchloréthamine. Celle-ci est associée à un autre traitement dans près de la moitié des cas.

Le bilan de chaque malade comprend :

- Une histologie cutanée, faite en général sur de nombreux prélèvements,
- un bilan sanguin et un myélogramme,
- un bilan ganglionnaire s'il existe des adénopathies, avec biopsie de ganglion et lymphographie,
- un bilan biologique et général, avec en particulier électrophorèse des protéines,
- un bilan immunologique, au moyen des tests tuberculiniques, myco-bactériens et au dinitro-chlorobenzène (DNCB).

L'évolution est suivie sur les plans clinique, hématologique et histologique.

On emploie le chlorhydrate de méthyl-bis-chloréthylamine (1) qui se présente sous forme de poudre, en empoules de 10 cc contenant 10 mg de produit. La solution est préparée extemporanément dans 20 cc d'eau distillée, souvent à une dilution plus étendue. La solution est incolore, inodore, et ne pique pas les yeux.

On l'applique au moyen d'un coton imbibé sur les lésions auparavant lavées de toute pommade ou produit mis antérieurement. Si le badigeonnage intéresse des lésions de la face, le malade se protège les yeux. L'opérateur porte des gants de plastique ou de caoutchouc.

L'application dure environ 10 minutes; le sujet laisse les zones badigeonnées sécher à l'air, puis se rhabille. Il prend une douche savonneuse, 3 à 6 heures plus tard, et peut appliquer alors une crème grasse contenant ou non une faible dilution de corticoïdes, afin de calmer l'éventuel prurit ou la sensation de brûlure généralisée.

Les applications sont répétées à raison d'une par jour tous les deux jours, puis, si l'état cutané est satisfaisant, à des intervalles plus éloignés. S'il se produit des phénomènes d'intolérance ou de sensibilisation, on dilue la solution et on espace les applications.

Le malade continue le traitement en ambulatoire, une ordonnance-type lui est donnée. L'absence de toxicité du traitement permet de ne revoir le malade que tous les quinze jours ou tous les mois. Les malades comprennent bien la technique et l'appliquent eux-mêmes avec profit, parfois "à la demande" devant la résurgence d'une lésion.

(1) Caryolysine (Delagrange)

P R E S E N T A T I O N des C A S

OBSERVATION n°1

Mr LER.. Gustave,40 ans,est vu en 1967.

- En 1954 sont apparues des plaques érythémato-squameuses, s'infiltrant peu à peu et devenant purigineuses.
  En 1966-1967, il présente un aspect hyperkératosique généralisé, avec verrues géantes. Le prurit est généralisé.

- L'histologie cutanée retrouve un aspect de pré-mycosis, avec mucinose folliculaire. Une biopsie de ganglion retrouve une adénite subaigüe banale.
  Il existe une hyperleucocytose à 15.000, mais la formule est normale. La moelle est riche, sans anomalies.
  La cuti, faite un peu plus tard, est négative.

- Le malade est d'abord traité par le chlorambucil pendant quatre mois, avec amélioration incomplète; puis par l'améthoptérine pendant huit mois, sans résultats. Quelques perfusions de polychimiothérapie sont mal supportées et n'entraînent pas d'amélioration.

- Il est alors traité par la méchloréthamine locale en février 1969, après un essai local concluant (disparition du prurit). D'abord associée à l'améthoptérine, puis seule, car l'améthoptérine provoque des érosions et des ulcérations au centre des lésions. Le traitement est continué pendant 18 mois, avec de très bons résultats cliniques; il se produit une pigmentation.

Mais une histologie faite après 4 mois de traitement, retrouve l'infiltrat pré-mycosique peu modifié.

Depuis décembre 1970, le malade est traité par la radiothérapie.

Au total : malade de 40 ans, atteint d'un pré-mycosis à forme hyperkératosique, ayant débuté il y a 13 ans.

Après un traitement par chimiothérapie générale sans grand succès, le malade est traité par la méchloréthamine locale pendant 18 mois; l'état cutané et le prurit sont très améliorés, mais l'histologie reste peu modifiée.

OBSERVATION n°2

Mr. EHR.. André, 73 ans, consulte en 1967.

- Depuis quelques mois sont apparus un prurit et des plaques érythémateuses se généralisant progressivement.
- Le malade est vu à un stade d'érythrodermie généralisée, avec desquamation. Il existe des adénopathies bilatérales.
  L'histologie cutanée évoque un pré-mycosis; une biopsie de ganglion axillaire montre un aspect de "ganglion du groupe leucose-lymphosarcome". Il existe une hyperleucocytose vers 25.000, dont 65 % de lymphocytes.
  Enfin les tests tuberculiniques sont négatifs.
- Le malade est successivement traité par le chlorambucil pendant six mois, puis par des perfusions de polychimiothérapie. Ces traitements entraînent une anémie importante et n'apportent pas d'amélioration notable.
- Revu en février 1970, le malade présente le même aspect d'érythrodermie desquamative généralisée, avec atteinte des ongles et prurit féroce.
  Il existe des adénopathies multiples; la rate est palpable.
- Le traitement associant la méchloréthamine locale à la prednisone par voie générale fait disparaître les adénopathies et la splénomégalie et permet de contrôler la desquamation; le prurit est atténué.
  Les zones traitées deviennent hyperpigmentées.

Une nouvelle biopsie montre un aspect de "lichénification plus qu'hématodermie".

Après trois mois de traitement, le malade est perdu de vue en avril 1970.

Au total : malade de 73 ans atteint d'une érythrodermie desquamative généralisée, de type pré-mycosique à l'histologie. Il s'y associe une réaction leucémoïde lymphoïde, des adénopathies malignes, une splénomégalie.
Le traitement par la méchloréthamine locale associée à la prednisone amène une rapide amélioration clinique et histologique.

OBSERVATION n°3

Mme MAR.. Iphigénie, 67 ans, est vue en 1967

- Elle est atteinte depuis deux ans d'une dermatose d'aspect para-psoriasiforme des coudes et des seins, s'étendant progressivement aux plis; l'histologie révèle dès 1966 un aspect de pré-mycosis. Malgré des traitements par corticoïdes locaux, goudron et ultra-violets, les lésions s'étendent, de nouvelles plaques apparaissent et s'infiltrent, un prurit s'installe (front). Le pré-mycosis est de nouveau retrouvé sur des biopsies en 1967 et en 1969.

- En 1968, le bilan hématologique est normal.
  La cuti est positive.

- La malade, pusillanime, est d'abord traitée par l'améthoptérine pendant trois mois, sans résultat. Elle revient consulter en octobre 1971, après deux ans sans traitement.

- A ce stade, il existe des lésions érythémateuses et infiltrées des avant-bras, du décolleté, des mains; des érythèmes siègent aux seins, aux cuisses, aux mollets; un prurit généralisé est devenu féroce.
  Enfin on palpe des adénopathies dans toutes les aires ganglionnaires.
  L'histologie retrouve un "état suspect de pré-hématodermie".
  Il existe des cellules mononucléées anormales (cellules de Sézary) dans le sang circulant et dans le ganglion.
  Enfin les réactions tuberculiniques se sont négativées.

- La malade est mise à la méchloréthamine locale, après un court essai infructueux de traitement par les ultra-violets. En quinze jours, on assiste à une régression complète des lésions cutanées, qui deviennent pigmentées, et à une diminution du prurit.
  La malade se traite ainsi pendant cinq mois; mais elle commet des erreurs de technique (temps d'application trop long, pas de lavage après l'application) qui sont responsables de réactions fébriles avec sensations de brûlures. Un test à la méchloréthamine à différentes concentrations montre qu'il s'agit d'un effet immédiat, et non d'hypersensibilité.

  En mars 1972, l'histologie est celle d'une hématodermie monomorphe. Le ganglion présente un aspect de lymphosarcome; les cellules anormales persistent dans le sang, le ganglion, la moelle. La malade est alors traitée par prednisone et chloraminophène.

  Au total : malade de 67 ans, atteinte d'une hématodermie monomorphe ayant débuté il y a 5 ans. La méchloréthamine locale a été efficace, mais la malade commet des erreurs de technique responsables d'accidents locaux.

OBSERVATION n°4

Mme LEB.. Huguette, 37 ans, consulte en 1968.

- Elle souffre depuis cinq ans d'une érythrodermie sèche, très prurigineuse, avec poussées fébriles et adénopathies bilatérales. L'histologie répond d'abord "psoriasis", puis "eczéma lichénifié".

- Un nouveau prélèvement en 1968 conclut à une réticulose maligne histio-monocytaire. La biopsie ganglionnaire montre le même aspect. Il existe des atteintes ganglionnaires profondes à la lymphographie.
  Le bilan hématologique ne montre qu'une éosinophilie.
  Les tests cutanés sont négatifs.

- La malade est d'abord traitée par la corticothérapie et l'améthoptérine pendant 4 mois. Un essai de méchloréthamine locale, en mars 1969, n'est pas toléré.
  Un nouvel essai en mai 1969 est bien supporté; la malade est ainsi traitée par corticothérapie massive, améthoptérine hebdomadaire et moutarde à l'azote locale pendant 14 mois.
  En juillet 1970, l'atteinte cutanée est étendue et infiltrée. En décembre, une poussée bulleuse suraiguë avec infarctus mésentérique, choc opératoire et anurie emportent la malade.

Au total : réticulose maligne d'évolution rapide chez une femme jeune.
Le traitement associant corticothérapie, améthoptérine et moutarde à l'azote locale a contrôlé la maladie pendant deux ans.

OBSERVATION n°5

Mr CHE.. Jacques, 68 ans, est vu en février 1968.

- Un prurit généralisé, tenace, dure depuis un an. Une biopsie cutanée, faite en 1967 retrouvait un aspect d'hématodermie monomorphe et épidermotrope.
  Le bilan hématologique était normal; les tests cutanés étaient négatifs.

- Le malade est traité pendant quatre mois par les corticoïdes locaux, le goudron et les ultra-violets. Mais le prurit persiste, des placards eczémato-lichéniens apparaissent et s'étendent, des adénopathies importantes s'installent. Une nouvelle biopsie cutanée évoque un mycosis fongoïde, tandis que l'adénogramme retrouve un lympho-réticulosarcome.
  Un traitement par l'améthoptérine, de juillet à septembre 1968, reste inefficace; les érythèmes s'étendent, de grosses tumeurs apparaissent, les lésions s'infiltrent.

  Une amélioration du prurit et des lésions cutanées est obtenue par l'association de chlorambucil et de radiothérapie locale, puis par corticothérapie générale et polychimiothérapie.
  Un nouveau bilan est fait en janvier 1969; il montre des anomalies dans le sang et la moelle, avec la présence de cellules mononucléées anormales (3o % dans le sang). Une nouvelle histologie cutanée retrouve une réticulose histio-monocytaire maligne.

- Le malade est alors traité par l'améthoptérine, à laquelle on adjoint bientôt la méchloréthamine locale (février 1969). Ce traitement dure dix mois, et amène la disparition du prurit, l'amélioration franche des lésions cutanées, sauf des tumeurs volumineuses et des masses ganglionnaires; celles-ci sont irradiées fin 1969, avec de bons résultats.

  Mais en janvier 1970 survient une grande efflorescence des lésions, avec atteinte des muqueuses, hyperthermie et insuffisance respiratoire. Un traitement par la bléomycine est impuissant et le malade meurt en mars 1970, d'une nécrose pulmonaire massive. A l'autopsie, il était porteur d'un lymphosarcome lymphocytique cutané et ganglionnaire, et aussi hépatique, splénique, surrénalien et pulmonaire.

  Au total : malade de 68 ans, atteint depuis deux ans d'une hématodermie rebelle à divers traitements.
  L'association améthoptérine-méchloréthamine locale est efficace sur le prurit et les plaques d'érythème, et n'a pas d'effet sur les tumeurs et les adénopathies. Les lésions traitées se pigmentent.
  Le malade meurt après onze mois de traitement, porteur d'un lymphosarcome généralisé.

OBSERVATION n°6

Mr DES.. Paul, 43 ans, consulte en mai 1968.

- Il est porteur depuis un an d'une lésion temporale droite, traitée par ablation au bistouri d'acier en septembre 1967, avec histologie de "histiocytome probablement malin". Le traitement est complété par deux séries de scéances de radiothérapie de 5800 et 5000 r.

- Lorsqu'il est vu en 1968, le malade présente une large zone cicatricielle temporale droite, avec radiodermite, entourée de lésions satellites.
  Deux biopsies successives y retrouvent une réticulose maligne.
  Il n'y a pas d'adénopathies; le bilan hématologique est normal.
  Les tests cutanés sont tous négatifs.
  Le malade est traité par le chlorambucil pendant six mois, avec régression des lésions. Mais une leucopénie rebelle apparait, et la diminution des doses s'accompagne de la survenue d'une lésion infiltrée au centre de la plaque cicatricielle.

- Le malade est traité par la méchloréthamine locale de juin à octobre 1969. En septembre apparait une lésion rouge-violine, infiltrée; deux nouveaux prélèvements retrouvent l'aspect de réticulose maligne histio-monocytaire, même sur les zones traitées, avec des "infiltrats dermiques composés de cellules réticulaires comportant des atypies, et présence de mélanophores".

  Les badigeonnages sont continués tous les jours, le chlorambucil est adjoint au traitement; une tumeur

para-temporale, apparue en février 1970, régresse bien en deux mois.

Après un mois d'arrêt du chlorambucil survient un nodule au niveau de l'arcade sourcillière droite, devenant tumoral et résistant au traitement. Après ablation et greffe en février 1971, une nouvelle récidive se produit sous traitement, faite de nodules sous la greffe et à sa périphérie.

Parallèlement les tests tuberculiniques se positivent; il existe une adénopathie pré-auriculaire droite, dont la biopsie révèle la nature réticulosarcomateuse. Le bilan hématologique et biologique reste normal. Devant cette transformation de la maladie, le malade est traité par améthoptérine et bétatron.

Au total : malade de 43 ans atteint d'une réticulose cutanée maligne loco-régionale, évoluant depuis un an. Elle est contrôlée pendant deux ans par la moutarde à l'azote locale associée au chlorambucil.
Dans cette forme, nodulaire et tumorale, la méchloréthamine ne montre pas de grande efficacité.

OBSERVATION n°7

Mr LEC.. Roger, 60 ans, est vu en 1968.

- Il présente depuis 18 ans un para-psoriasis en plaques, affirmé histologiquement en 1957, et traité par les corticoïdes locaux et généraux.
  En 1968, certaines plaques sont infiltrées, mais l'histologie ne retrouve pas de signes d'hématodermie; il n'existe pas d'adénopathies; le bilan hématologique est normal; la cuti est positive; la lymphographie, faite en 1969, est normale. Le malade est traité par goudron et ultra-violets.

- En février 1970, les plaques touchent tout le corps, et sont maximum sur le tronc. Elles sont petites, rosées, non prurigineuses, parfois infiltrées.
  Il existe une adénopathie inguinale bilatérale.
  Le bilan hématologique est normal, la cuti est positive.
  Néanmoins le prélèvement cutané est en faveur d'une hématodermie débutante.

- Le malade est alors traité par la méchloréthamine locale; toutes les lésions disparaissent en deux mois. Les applications sont faites tous les deux jours pendant six mois, puis une fois par semaine pendant six mois. L'état cutané reste excellent.
  Depuis février 1971, de nouvelles éruptions sont apparues, de type pré-hématodermie monomorphe, puis prémycosique.
  Le traitement consiste en goudron et ultra-violets.

Au total : malade de 60 ans,
présentant depuis 18 ans un para-psoriasis
en plaques, qui dégénère en 1970.
Le traitement local par la méchloréthamine
donne d'excellents résultats pendant
un an.

OBSERVATION n°8

Mr LAP.. Achille, 78 ans, est vu en janvier 1969.

- Il est atteint depuis deux ans de plaques érythémato-squameuses et prurigineuses, d'abord thoraciques, puis étendues à tout le corps.
  Il n'y a pas d'adénopathies.

  Le prélèvement cutané retrouve une hématodermie monomorphe, et une mucinose folliculaire.
  Le bilan hématologique est normal.
  Les tests tuberculiniques sont négatifs.

- Après un traitement par l'améthoptérine, abandonné du fait de la difficulté de surveillance, le malade est traité par la méchloréthamine locale, une fois par semaine puis tous les deux jours.

  Le traitement est poursuivi pendant 22 mois. Les lésions cutanées diminuent, se pigmentent; le prurit s'atténue. Un début d'eczématisation apparait en de nombreux endroits traités; chaque application est suivie d'une réaction prurigineuse.

  Une tentative de sensibilisation à la moutarde à l'azote par application de concentrations croissantes, en occlusion sur une petite surface, n'entraine qu'un prurit intense, sans eczématisation.

  En novembre 1970 se produit une poussée évolutive de la maladie, avec nodules multiples, et le malade est traité par l'améthoptérine.

Au total : malade de 78 ans,
atteint d'une hématodermie monomorphe.
Le traitement par la méchloréthamine
locale donne de bons résultats pendant
22 mois.

OBSERVATION n°9

Mr. SAN.. Antonio, 61 ans, est vu en 1969.

- Il a vu apparaître il y a un an une dermatose érythémato-squameuse, à type de para-psoriasis en plaques, avec prurit intense généralisé. Progressivement s'installe une érythrodermie de teinte orangée très particulière. Il existe de nombreux ganglions axillaires, inguinaux et épitrochléens, sans splénomégalie.

  L'histologie retrouve une hématodermie faite d'infiltrats composés de lymphocytes et de cellules réticulaires, non épidermotropes.
  La biopsie ganglionnaire retrouve une hyperplasie inflammatoire banale. Il existe une réaction leucémique lymphoïde, avec 27000 blancs, dont 78 % de lymphocytes anormaux; la moelle est normale.
  La crase sanguine est perturbée, avec déficits variés et purpura.
  Enfin il existe une anergie cutanée aux tests tuberculiniques, myco-bactériens, et au DNCB.

- Le malade est traité pendant un an par le chlorambucil; le chiffre des globules blancs est ramené à 6000, mais l'inversion de la formule persiste.

  La méchloréthamine locale est adjointe en mai 1970; ce traitement améliore le prurit, mais reste inefficace sur l'érythrodermie.
  Le traitement par le chlorambucil seul est poursuivi jusqu'en avril 1972 et l'état du malade est stationnaire.

Au total : malade de 61 ans,
présentant depuis un an une érythrodermie orange, de type réticulose maligne à l'histologie, associée à une atteinte sanguine particulière.
Le traitement associant la méchloréthamine locale au chlorambucil reste inefficace; les zones traitées se pigmentent.

OBSERVATION n°10

Mr ROU.. Jules, 77ans, est vu en 1969.

- Il est porteur depuis cinq ans d'un para-psoriasis en plaques, prurigineux d'emblée.
  En 1969, il présente des plaques multiples, érythémato-squameuses, disséminées sur tout le corps, laissant des réserves de peau saine; certaines sont infiltrées depuis quelques mois. Il n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie. La lymphographie retrouve des adénopathies profondes.
  L'histologie montre en deux prélèvements des signes de réticulose histio-monocytaire maligne.
  Le bilan hématologique et biologique est normal.
  Il existe une anergie cutanée totale à tous les allergènes.

- Le traitement par la méchloréthamine locale est entrepris en avril 1969. Le résultat est remarquable, avec affaissement des plaques et disparition de l'infiltration; après un mois de traitement, les plaques se réduisent à des taches pigmentées.
  L'histologie cutanée, faite après un mois de traitement, montre des "infiltrats rares, faits de cellules réticulaires sans atypie notable", et la "présence de nombreux mélanophores".

- Après neuf mois de traitement, une lésion érythémateuse du bras droit est à l'histologie "en faveur d'une hématodermie de type réticulose". Le front, qui n'est pas traité, porte encore une lésion infiltrée et érythémateuse.
  En février 1970, on assiste à une repositivation des

tests cutanés. Le traitement est encore continué pendant six mois; en août 1970 se produit une réaction locale intense, prurigineuse, après le badigeonnage; la méchloréthamine est arrêtée, et le malade se traite par les corticoïdes locaux jusqu'en décembre 1970.

Un essai de méchloréthamine diluée à 5 mg par 10 litres entraine encore une dermite aiguë; une dilution plus grande est mieux tolérée, mais les lésions érythémateuses réapparaissent en un mois.

Un test à la méchloréthamine trouve un seuil de sensibilité compris entre les dilutions de 1 et 5 mg par litre. On traite alors par des badigeonnages quotidiens à l'aide d'une solution à 0,0025 puis 0,0050 mg/ml (1/2 puis 1 ampoule dans 2 litres). Ce traitement est poursuivi jusqu'en décembre 1971; une dilution à une ampoule par litre est employée jusqu'en mars 1972.

Le malade, qui a subi une laryngectomie totale en septembre 1971, arrête alors le traitement (du fait de ses problèmes ORL).

Au total : malade de 77 ans, porteur d'un para-psoriasis en plaques depuis cinq ans, qui se transforme, avec aspect histologique de réticulose maligne. Le traitement est efficace, et une sensibilisation apparait, permettant de le poursuivre à des concentrations très faibles.

OBSERVATION n°11

Mr LEG.. Louis, 85 ans, est vu en 1969.

- Il présente une érythrodermie généralisée et eczématisée, ayant débuté il y a 18 ans par les paumes et les plantes. Il existe quelques placards très prurigineux du front et du thorax, peu infiltrés, des plages d'alocépie, une tumeur du sourcil gauche. Il existe également des adénopathies bilatérales.

  L'histologie est faite sur 13 prélèvements en peau atteinte et réservée; un seul prélèvement montre un aspect d'hématodermie monomorphe.La tumeur du sourcil est de type Hodgkinien.
  Le bilan sanguin et médullaire est normal.
  L'anergie cutanée est totale.

- Après divers traitements jusqu'en juillet 1969 (corticoïdes locaux, goudron, ultra-violets), le malade est soumis à la méchloréthamine locale.Le prurit et les adénopathies diminuent, mais les lésions cutanées sont peu modifiées.Le test à la méchloréthamine devient positif en décembre 1969.

  Ce traitement est poursuivi en ambulatoire pendant un an et demi.Les lésions du cuir chevelu, ulcérées, traitées par la radiothérapie en février 1971, se creusent, se surinfectent, et le malade meurt dans un tableau de bulles nécrotiques en juillet 1971.

  Au total : malade âgé de 85 ans, porteur d'une hématodermie monomorphe depuis 18 ans, traité sans résultats appréciables par la méchloréthamine locale pendant un an et demi, sinon une amélioration du prurit.Le malade meurt d'une surinfection d'ulcérations du cuir chevelu.

OBSERVATION n°12

Mr BUR.. François, 67 ans, est vu en juin 1969.

- Depuis 15 mois s'est progressivement installée une érythrodermie sèche, lichénifiée, par endroit papuleuse et ichtyosique, infiltrée par places.Parallèlement s'est généralisé un prurit féroce.Il existe des adénopathies généralisées.

- En juin 1969, deux prélèvements cutanés sont en faveur d'un mycosis fongoïde; une biopsie de ganglion retrouve une prolifération maligne de type lympho-réticulaire; la lymphographie montre des images lacunaires des ganglions pré-vertébraux.
  Il existe une hyperleucocytose à 25.000, dont 70% de de lymphocytes.
  La moelle est riche, de type myéloïde.
  L'électrophorèse des protéines est normale.
  Enfin les tests cutanés sont négatifs.

- Le traitement, institué en juin 1969, se résume à la méchloréthamine locale un jour sur deux.
  Le résultat est excellent; L'amélioration se dessine dès le deuxième jour; au bout d'un mois le prurit a disparu.
  Une nouvelle biopsie cutanée, faite après deux mois et demi de traitement, montre "une diminution de la densité et du nombre des infiltrats, composés de cellules réticulaires où l'on ne retrouve plus d'anomalie nucléaire; il persiste quelques rares éosinophiles, tandis que les lymphocytes ont disparu.

On note la présence de quelques mélanophores". Depuis fin 1969, le malade se traite irrégulièrement; son état cutané est toujours satisfaisant en 1972.

Au total : malade de 67 ans atteint d'un mycosis fongoïde depuis 15 mois, avec réaction sanguine de type leucémoïde lymphoïde. Le traitement par la méchloréthamine apporte dès les premiers mois de très bons résultats cliniques, et l'histologie est améliorée.

OBSERVATION n°13

Mr LECE.. Serge, 52 ans, est vu en juillet 1969.

- Il a vu apparaitre il y a six ans des nappes rosées, festonnées, non prurigineuses. D'abord limitées aux membres, elles évoluent par poussées et régressent spontanément. Le malade est traité pour la première fois en 1966, par radiothérapie superficielle.
  En 1968, les plaques réapparaissent, tandis que grossit une tuméfaction de la cuisse gauche; elle s'ulcère, devient nécrotique. L'histologie ne retrouve qu'un discret infiltrat; il n'y a pas d'adénopathies, mais la lymphographie montre des anomalies profondes évoquant celles "rencontrées dans le mycosis fongoïde".

  Surtout, le syndrôme inflammatoire est intense; le bilan hématologique est normal; les tests cutanés sont tous négatifs.
  Des traitements successifs par radiothérapie, corticoïdes locaux et généraux, 5-fluoro-uracile local sous occlusion, n'entrainent que des résultats médiocres et provoquent un diabète cortisonique.

- Lors de son entrée en juillet 1969, le malade est porteur d'une tumeur de la région trochantérienne gauche, sale, fétide, sanieuse, reposant sur un placard rouge, infiltré. Il existe quelques ganglions inguinaux.
  L'hostologie retrouve une réticulose maligne histo-monocytaire. Une biopsie de ganglion révèle des signes de malignité.
  Le bilan hématologique est normal. Le syndrôme biologique d'inflammation est intense.

Les tests cutanés sont négatifs, sauf celui au groupe para; il existe un faux BW positif.

- La prednisone est réduite progressivement, tandis que le malade est traité par la méchloréthamine locale tous les jours, pendant trois mois et demi. Il se produit deux épisodes d'intolérance cutanée lors du traitement. Au quatrième mois d'hospitalisation, on adjoint l'améthoptérine en injection hebdomadaire. Après quatre mois et demi d'hospitalisation, la tumeur est en voie de cicatrisation; le syndrôme inflammatoire, le diabète ont disparu. Mais l'histologie cutanée retrouve toujours la réticulose maligne. Enfin tous les tests se sont positivés, y compris le test à la méchloréthamine.

  Depuis sa sortie en novembre 1969, le malade est traité en ambulatoire par méchloréthamine et améthoptérine; la cicatrisation de la tumeur se poursuit, une eczématisation péri-lésionnelle apparait et s'étend. Les tentatives de diminution ou d'arrêt de l'améthoptérine sont suivies de rechutes. Un eczéma aigu s'est produit à deux reprises après la méchloréthamine, durant un mois, puis une semaine. La dilution est étendue jusqu'à 1 goutte dans 70 cc.
  Après 33 mois de traitement, il persiste toujours des érythèmes, d'intensité variable, de siège fixe, où les biopsies montrent l'hématodermie.
  En avril 1972, l'améthoptérine est mal tolérée et arrêtée.

  Au total : malade de 52 ans,
  porteur d'une réticulose maligne sous forme d'une grosse tumeur rebelle à divers

traitements; parallèlement existaient un grand syndrôme inflammatoire et des troubles immunologiques.

L'association méchloréthamine locale-améthoptérine a donné de très bons résultats pendant près de trois ans; la repositivation des tests cutanés a été suivie de phénomènes d'allergie de contact à la moutarde à l'azote, et l'eczématisation a pu être obtenue avec des concentrations très faibles.

OBSERVATION n°14

Mr DAM.. René, 66 ans, consulte en février 1970.

- Apparu en 1968, un prurit thoracique s'est peu à peu étendu, au visage puis aux membres. Des lésions cutanées sont survenues, et en 1970 le malade présente des plaques infiltrées, érythémateuses du visage, avec desquamation et infiltration des arcades sourcillières; des papules prurigineuses et ulcérées du visage; quelques placards urticariens du tronc, et des plaques de parapsoriasis, bien limitées et squameuses, au niveau des cuisses. Il existe par ailleurs de volumineuses adénopathies axillaires et inguinales.

- Les biopsies cutanées montrent un aspect de réticulose histio-monocytaire maligne.
  Il existe des cellules anormales de type Sézary dans le sang, la moelle, et sur la cytologie ganglionnaire.
  Les tests tuberculiniques sont négatifs.

- Le traitement par la méchloréthamine locale est institué en juin 1970. En quinze jours, on assiste à la disparition des lésions du thorax et des cuisses, à une régression des placards infiltrés de la face.
  Une histologie est faite après un mois, et après quatre mois de traitement. Elle retrouve "quelques infiltrats en manchon péri-capillaire, peu denses, sans éosinophiles, faits de cellules réticulaires, de grande taille, comportant des atypies cyto-nucléaires".
  Ce traitement, à la concentration de 10 mg pour 50cc, est continué pendant un an.

  Un bilan fait en septembre 1971 montre un visage éry-

thémateux, aux plis épaissis, quelques minimes papules du tronc; les zones traitées sont hyperpigmentées. Il n'y a plus d'adénopathies. Le bilan hématologique est quasi normal, les cellules anormales ont presque disparu. .

Le traitement est continué à une dilution plus grande: 10 mg pour 100 cc, et des applications plus espacées. L'état cutané reste excellent en mars 1972.

Au total : malade de 66 ans,
atteint d'une réticulose histio-monocytaire maligne, à participation médullo-sanguine et ganglionnaire, évoluant depuis deux ans, prédominant au visage.
Le traitement par la méchloréthamine améliore considérablement l'état cutané et l'atteinte sanguine, et les adénopathies disparaissent. Le malade est ainsi traité depuis deux ans.

OBSERVATION n°15

Mr PHI.. André, 67 ans, consulte en février 1970.

- Des plaques érythémato-squameuses multiples sont apparues depuis un an. L'histologie révèle leur nature prémycosique. Un traitement par les corticoïdes locaux n'empêche pas leur dissémination; des tuméfactions bourgeonnantes, apparues en novembre 1969, sont traitées par bétatron (4000 r) et cicatrisent en un mois.

- En janvier 1970 se produit une nouvelle poussée, avec apparition brutale d'ulcérations multiples, de bulles, de nécrose.
  A cette époque, le malade présente des placards érythémato-squameux bien limités, des macarons bulleux et nécrotiques, douloureux, des placards infiltrés, ulcérés et surinfectés. Il n'y a ni prurit, ni adénopathies.
  L'histologie retrouve un aspect "voisin d'une réticulose maligne, avec des bulles intra-épidermiques truffées de cellules malignes".
  Le bilan hématologique sanguin et médullaire est normal.
  Il existe une baisse des IgM.
  Enfin l'intra-dermo-réaction à la tuberculine est positive.

- Le traitement associe la corticothérapie générale, l'améthoptérine et les antibiotiques. Sur les plaques et les zones ulcérées est appliquée la méchloréthamine.

  Ce traitement est poursuivi pendant cinq mois avec une efficacité moyenne .
  En juillet 1970, le malade meurt d'une embolie pulmonaire.

Au total : malade de 67 ans,
atteint d'une réticulose maligne cutanée à forme bulleuse et ulcéro-nécrotique, d'évolution très rapide.

Le traitement par la méchloréthamine locale, associée à la corticothérapie et à l'améthoptérine, est d'efficacité moyenne.

OBSERVATION n°16

Mme LEI.. Eugénie, 79 ans, est vue en Février 1970.

- Elle est porteuse depuis quatre ans d'un para-psoriasis, prurigineux d'emblée. En 1970, certains placards s'infiltrent; des tumeurs apparaissent. Il n'y a ni adénopathies, ni spénomégalie.

- Deux prélèvement cutanés du dos retrouvent un aspect de réticulose maligne.
  Le bilan hématologique est normal.
  Il existe une baisse des gamma-globulines, une élévation des alpha-2-globulines.
  Les tests à la tuberculine sont négatifs, mais le test au DNCB concentré est positif.

- Le traitement par la méchloréthamine locale est commencé en mai 1970. Le résultat est spectaculaire: en un mois, le prurit a disparu, les lésions sont affaissées. Une tumeur axillaire est réduite, après l'adjonction d'infiltration locale de corticoïdes.

  La malade se traite assez irrégulièrement pendant deux ans. En janvier 1972, un placard infiltré de la fesse droite, eczématisé par la méchloréthamine, et un empâtement de la cuisse gauche restent les seules lésions; les autres sont réduites à des taches pigmentées.
  Mais il existe des adénopathies, une splénomégalie.
  Une nouvelle biopsie retrouve un aspect de mycosis fongoïde.
  Depuis lors, la malade est traitée par prednisone, améthoptérine et radiothérapie.

Au total : malade de 79 ans,
vue pour une transformation maligne d'un para-psoriasis en plaques existant depuis quatre ans.

Le traitement par la méchloréthamine locale est remarquable, actif même sur les lésions épaisses.
L'évolution de la maladie vers une forme plus maligne fait abandonner ce traitement pour un traitement majeur.

OBSERVATION n°17

Mme TEB.. Viviane, 69 ans, est vue en avril 1970.

- Des télangiectasies des épaules, apparues il y a sept ans, sont biopsiées en 1964 avec une histologie de para-psoriasis lichénoïde indiscutable, sans signes d'hématodermie.
  Ces lésions s'étendent progressivement, réalisant des taches, des papules, des macarons sur les jambes; un prurit apparait, devenant très marqué en 1969.

- A son entrée en avril 1970, la malade présente des lésions de para-psoriasis lichénoïde typique du tronc et des membres supérieurs, avec poïkilodermie, érythèmes, fausses papules, pigmentation; les plis sont respectés.
  D'autre part, un aspect de prémycosis aux membres inférieurs : placards érythémateux infiltrés, en macarons, en cocardes. Le visage est infiltré, érythrosique; le cuir chevelu et les oreilles sont squameux. Toutes ces lésions sont très prurigineuses. Il n'existe ni adénopathies, ni splénomégalie.

- Un prélèvement fait sur un placard polychrome abdominal retrouve le para-psoriasis lichénoïde, sans atypies cellulaires.
  Un second prélèvement d'un placard infiltré de la jambe droite est en faveur d'un pré-mycosis.
  Le bilan hématologique, l'électrophorèse des protéines, la lymphographie sont mormaux.
  Il existe une anergie cutanée aux tests tuberculiniques et au DNCB.

- La malade est traitée par la méchloréthamine locale depuis mai 1970.
  Au bout d'un mois de traitement, les lésions des membres inférieurs ont disparu. Ce traitement est poursuivi pendant huit mois.
  Après un arrêt du traitement de un mois et demi, le prurit spontané réapparait, ainsi qu'une desquamation.
  La malade reprend les applications en janvier 1971.
  Après six mois de traitement, il persiste une légère desquamation; mais il n'y a aucun élément infiltré, aucun prurit spontané. Les régions traitées sont hyper-pigmentées.
  La solution étant prurigène, on dilue à 10 mg pour 40 cc; ce traitement est poursuivi de façon hebdomadaire jusqu'en septembre 1971; l'état cutané est excellent, sans adénopathie ni signe d'évolutivité.
  La malade est perdue de vue en octobre 1971.

  Au total : malade de 69 ans,
  présentant depuis sept ans un parapsoriasis lichénoïde, auquel s'associent des lésions pré-mycotiques des membres inférieurs. Le traitement par la méchloréthamine locale est poursuivi pendant 18 mois avec de très bons résultats.

OBSERVATION n°18

Mme LEF.. Germaine, 70 ans, consulte en avril 1970.

- Depuis le début de l'année sont apparus successivement des lésions sèches et prurigineuses des pieds, s'étendant aux membres inférieurs, où elles sont infiltrées et violacées; des placards des jambes et des hanches, plus ou moins infiltrés; des tumeurs dures et volumineuses, de l'avant-bras et de la cuisse droits.
  L'éruption est maximum en avril, sans adénopathie ni splénomégalie.

- Les prélèvements cutanés retrouvent une réticulose histio-monocytaire maligne.
  La lymphographie montre une atteinte des ganglions profonds.
  Le bilan hématologique est normal.
  L'anergie cutanée est totale.

- La malade est d'abord traitée par l'association prednisone-améthoptérine, avec de bons résultats pendant sept mois. Une nouvelle poussée survient après deux mois d'arrêt du traitement : tumeurs, plaques, prurit.
  La malade est alors soumise à la méchloréthamine locale, associée à l'améthoptérine. Les tumeurs disparaissent, l'état cutané est satisfaisant.
  Après trois mois de traitement, la malade reçoit l'améthoptérine seule pendant dix mois. Une leucopénie croissante fait arrêter ce traitement. La malade reçoit de nouveau la moutarde à l'azote locale sur une tuméfaction de la cuisse gauche, apparue en décembre 1971; la tumeur se ramollit, il se produit une eczématisation,

mais l'affaissement total n'est obtenu que par l'injection de corticoïdes in situ.
Des lésions infiltrées du membre inférieur sont de nouveau traitées par la méchloréthamine locale, en avril 1972; mais une nécrose superficielle se produit, et les badigeonnages sont arrêtés. La malade est traitée par l'améthoptérine et la radiothérapie superficielle. De nouvelles biopsies montreront un aspect d'hématodermie monomorphe, et de mycosis fongoïde sur un second prélèvement.

Au total : malade de 70 ans,
atteinte d'une hématodermie d'évolution rapide; la méchloréthamine est d'efficacité moyenne sur les plaques infiltrées, où elle semble avoir entrainé des ulcérations cutanées. Elle est sans effet sur les tumeurs.

OBSERVATION n°19

Mr SIG.. Joseph, 73 ans, est vu en juin 1970.

- Depuis 1942 sont apparues des lésions prurigineuses, squameuses,de la ceinture, puis des placards violacés, squameux, des membres inférieurs.
  En 1964, l'aspect est celui d'un para-psoriasis en plaques généralisé poïkilodermique et lichénifié, que confirme l'histologie.Il n'existe ni adénopathies, ni anomalies sanguines.
  Après un traitement d'un mois par le chlorambucil, le malade est irrégulièrement suivi.

- Il revient en 1970, présentant une érythrodermie polymorphe,poïkilodermique, avec des placards de para-psoriasis lichénoïde bien limités, d'autres érythémato-squameux, et des nodules infiltrés.Il existe une volumineuse adénopathie inguinale bilatérale, sans splénomégalie.
  L'histologie cutanée retrouve d'une part des aspects de para-psoriasis lichénoïde, et, sur d'autres prélèvements, un aspect de mycosis fongoïde.Le ganglion est le siège d'une réticulose lipo-mélanique de Pautrier-Woringer.
  Il existe une hyperleucocytose vers 11.000 blancs; la moelle est normale.
  Il n'y a pas d'anomalies des protides sanguins.La lymphographie est normale.
  Enfin les tests cutanés à la tuberculine sont négatifs.

- Le traitement par la méchloréthamine locale, depuis

juillet 1970, entraine une eczématisation avec croûtes et érosions, tandis que les nodules s'affaissent. L'application de la solution est suivie d'un prurit pendant 24 heures.
Après trois mois de traitement, l'histologie montre une nette amélioration, avec des "infiltrats moins denses, composés de cellules mononucléées ne comportant pas d'atypies, et quelques rares éosinophiles; présence de nombreux mélanophores".
Un second prélèvement montre une amélioration moins franche.

Ce traitement est continué pendant cinq mois, d'abord à raison de trois applications par semaine, puis à la demande. Les plaques sont guéries, le prurit diminue, l'eczématisation disparait; les régions traitées sont hyperpigmentées.
Le cuir chevelu, ulcéré et prurigineux, est à son tour traité par la moutarde à l'azote à partir de janvier 1971; en quatre mois, il est cicatrisé.
Le traitement est ainsi poursuivi jusqu'en mai 1972; à cette époque, il n'existe ni infiltration, ni tumeur, ni prurit; les lésions traitées sont atrophiques et pigmentées; mais la polyadénopathie et l'anergie cutanée persistent.

Au total : malade de 73 ans,
atteint depuis 28 ans d'un para-psoriasis lichénoïde qui se transforme en 1970,
avec histologie de mycosis fongoïde.

Le traitement par la méchloréthamine locale est appliqué pendant deux ans, avec un très bon résultat clinique et histologique.
Il existe un prurit qui suit les badigeonnages, et une tendance à l'eczématisation, bien que l'anergie cutanée soit totale.

OBSERVATION n°20

Mr DEG.. Roger, 62 ans, est vu en septembre 1970.

- Des plaques érythémato-pigmentées sont apparues en 1963, atteignant les orteils, les bras, la ceinture. Une nouvelle poussée en 1970 est faite de plaques érythémato-squameuses, polychromes, infiltrées par endroits. Il existe des intervalles de peau saine; les plaques prédominent aux aisselles, à la ceinture, aux bras. Il n'y a pas d'adénopathies.

- La biopsie cutanée montre un aspect d'hématodermie monomorphe.
  Le bilan hématologique est normal.
  Les tests tuberculiniques sont positifs.

- Le traitement par la méchloréthamine locale est institué en mai 1971. Dès le douzième jour, il existe une amélioration cutanée nette. La solution entraine un prurit important, et on la dilue à 10 mg dans 250 cc. Au bout de deux mois de traitement, l'état cutané est très amélioré: il n'existe ni placard infiltré, ni érythème, ni prurit spontané. Les lésions laissent place à des taches planes pigmentées. L'application de méchloréthamine, faite deux fois par semaine, est suivie d'un prurit pendant quatre heures.
  Le traitement est suivi pendant un an; parfois réapparait un petit placard érythémateux que le traitement fait disparaitre. Les anciennes lésions sont réduites à des nappes pigmentées.
  L'état cutané est ainsi contrôlé jusqu'en mai 1972.

Au total: malade de 62 ans,
porteur d'une hématodermie monomorphe
depuis huit ans, traité pendant un an par
la méchloréthamine locale avec un excellent
résultat cutané.

Les applications sont suivies d'un prurit
transitoire.

OBSERVATION n°21

Mr DEL.. Etienne, 68 ans, est vu en février 1971.

- Il y a trois ans sont apparues des lésions de type psoriasique aux genoux, aux paumes et aux plantes.
  En 1970, nouvelle poussée de lésions, avec surinfection.

- A son entrée en 1971, le malade porte des placards érythémateux sur le corps; le visage est érythrosique; les pieds et les mains sont le siège d'une hyperkératose, les ongles sont altérés. Il existe des adénopathies bilatérales.

- L'histologie, faite sur quatre prélèvements, retrouve une hématodermie de type indéterminé. Le ganglion biopsié est le siège d'un réticulosarcome. La lymphographie montre une atteinte des ganglions des chaines iliaques, iliaques externes et lombaires.
  Le bilan hématologique retrouve des cellules de Sézary dans le sang circulant (13%), dans le ganglion (71%), tandis que la moelle est normale. En microscopie électronique, des cellules de type Lutzner-Jordan sont retrouvées dans la peau, le sang, le ganglion. Une culture de lymphocytes retrouve 18 mitoses hyperploïdes sur les 63 observées.
  Par ailleurs il existe un élargissement du médiastin supérieur, peut-être d'origine thymique.

  Enfin il existe un syndrôme inflammatoire majeur.
  Les tests tuberculiniques et au DNCB sont négatifs.

- Après un essai mal supporté de traitement par la méchloréthamine locale le malade reçoit pendant trois mois des injections hebdomadaires d'améthoptérine; mais les lésions

cutanées s'étendent et l'état général s'altère.
Un traitement associant prednisone et chlorambucil est efficace pendant dix mois.
A partir de mars 1972, le malade est remis à la méchloréthamine locale, associée au chlorambucil. Le traitement est poursuivi pendant trois mois, à raison d'une application deux fois par semaine, à la concentration de 10 mg pour 40 cc. Ce traitement ne semble pas entraîner d'amélioration, et les zones traitées sont pigmentées.

Au total : malade de 68 ans,
porteur d'une hématodermie depuis quelques mois, avec syndrôme hématologique particulier. L'association méchloréthamine locale-chlorambucil ne montre pas d'efficacité.

OBSERVATION n°22

Mr CAP.. Henri, 73 ans, est vu en octobre 1971.

- Il est atteint depuis 47 ans de "psoriasis". Depuis trois ans s'est généralisée une érythrodermie érythémato-squameuses, respectant le visage, poïkilodermique par endroits, avec quelques zones de peau saine. Il n'existe pas d'infiltration. L'éruption évolue par poussées accompagnées de fièvre et de prurit généralisé. Il existe une adénopathie inguinale bilatérale.

- Sur quatre prélèvements cutanés, trois sont en faveur d'un para-psoriasis en plaques, le dernier évoque un état pré-hématodermique.
  Une biopsie ganglionnaire retrouve un aspect d'adénite subaiguë.
  Les bilans hématologique et biologique sont normaux.
  Les tests tuberculiniques sont négatifs.

- Le malade est mis à la méchloréthamine locale tous les jours pendant deux mois; puis tous les deux jours pendant cinq mois; la solution est laissée appliquée pendant douze heures.
  En mai 1972, il n'y a pas de prurit, mais les lésions cutanées sont inchangées; le malade est alors traité par les corticoïdes locaux.
  Au total : malade de 73 ans, atteint depuis trois ans d'un para-psoriasis en plaques en voie de dégénérescence.
  Le traitement par la méchloréthamine locale, pendant sept mois, fait disparaitre le prurit, mais reste inefficace sur les lésions cutanées.

OBSERVATIONS N° 23

Mr BOY..Pierre, 48 ans , est vu en mai 1972

- Depuis douze ans sont apparus sur le tronc et les membres des placards érythémato-squameux, légèrement infiltrés, qui se disséminent en 1968. A cette époque est posé le diagnostic de mycosis fongoïde. Le malade est traité par la prédnisone , le chlorambucil, puis, trois mois plus tard, par des injections de vinaaleucoblastine. De 1969 à 1971 , le malade est traité par des scéances de radiothérapie de contact sur certaines tumeurs, et par des applications de thiotépa sous pansement occlusif; la survenue d'une leucopénie fera arrêter ce dernier traitement. Entre les scéances, les rechutes sont de plus en plus importantes, et en mars 1972 survient une poussée intense.
A ce stade, le bilan sanguin , médullaire et ganglionnaire est normal. Le malade est traité par bétatron et électronthérapie (600 r) , ainsi que par une radiothérapie de contact sur une lésion oculo-nasale (400 r). Un essai de badigeonnage à la méchloréthamine est mal supporté, sans doute par faute technique.
- A sont entrée le 30 mai 1972, le malade est en pleine poussée généralisée et présente une érythrodermie érythémato-squameuse de tout le corps, avec espaces réservés a contours géographiques, des nodules disséminés, des tumeurs du bras, du dos, de la région claviculaire, et des ulcérations. Il existe d'importantes adénopathies bialtérales, mobiles , indolores; il n'y a pas de splénomégalie.
Quatre prélèvements cutanés confirment la diagnostic de mycosis fongoïde, une biopsie de ganglion cervical conclut à une granulomatose maligne.

Il existe une hyperleucocytose à 17.000, dont 32 % de lymphocytes et 14 % de cellules mononucléées anormales. Enfin la cuti et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine sont négatives.

- Le traitement associe à la prednisone des badigeonnages à la méchloréthamine au 1/50e, suivis deux heures plus tard d'application de vaseline pure (le malade ne supportant pas les préparations de corticoïdes locaux).
  Au bout de 6 jours, il existe une nette amélioration : les nodules, les adénopathies diminuent, les zones badigeonnées se pigmentent.
  On adjoint une scéance hebdomadaire d'irradiation superficielle totale. Le malade sort après dix jours d'hospitalisation, sans prurit, sans lésions infiltrées; le traitement est poursuivi en ambulatoire, avec un badigeonnage tous les deux jours, suivi quatre heures plus tard d'application de vaseline.

Au total : malade de 48 ans,
atteint d'un mycosis fongoïde évoluant depuis 12 ans, résistant à divers traitements.
L'association prednisone-méchloréthamine locale puis radiothérapie donne de bons résultats en dix jours.

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Nom Date	Ler 67	Ehr 67	Mar 67	Leb 68	Che 68	Des 68	Leco 68	Lap 69	San 69	Rou 69	Leg 69	Bur 69
Age Sexe	40 M	73 M	67 F	37 F	68 M	43 M	60 M	78 M	61 M	77 M	85 M	67 M
Dg.	pré-MF	pré-MF	HM	Ret	HM MF	Ret	pré-H. pré-MF	HM	Ret	Ret	HM	MF
Dg anté.	-	-	-	pso ecz	-	hist. cyto me	PPP	-	-	PPP	-	-
Durée av. Tt (ans)	12	1/2	1	5	1/2	1/2	1	2	1	-	-	-
Tt ant.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Durée av. HN_2 (ans)	15	3	6	6	1,5	2	2	2	2	1	18	1,5
Tt assoc.	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
Dur. de HN_2 (mois)	22	3	5	14	10	21	12	22		36	18	3
Test	-	-	+-	-	-	-+	+	-	-	-+	-	-
NFS	-	+	-+	-	-+	-	-	-	+	-	-	+
Moelle	-	-	-+	-	-+	-	-	-	-	-	-	-
Ganglion	-	+	+	+	+	-+	-	-	-	-		+
Asp. clin.	PK	E	EP	E	EPT	TN	P	PN	E	P	EP TU	EP
Immuno	-	-	Intol loc	Intol loc	-	-	-	pru.	-	ecz.	test +	-
Résultats	TB pig. hist.	TB pig.	B	B pig.	B pig.	M hist.	TB	B pig.	M pig. pru.	TB hist. dil.	M pru.	TB histo

Abréviations employées: MF=mycosis fongoïde - HM = hématodermie monomorphe
Ret =réticulose cutanée maligne - PPP= para-psoriasis en plaques- Pso= psoriasis - ecz = eczéma
Aspect clinique : P= plaques - T = tumeurs-N =nodules - U=ulcérations- E= erythrodermie- K = hyperkératose - B = bulles
Résultats : TB = très bon - B =bon- M= nul
Hist: histologie après traitement
intol. loc : intolérance locale
pig. : pigmentation des zones traitées
Pru : prurit diminué
dil : dilution différente .

Cas n°	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Nom Date	Lec[e] 69	Dam 70	Phi 70	Lei 70	Teb 70	Lef 70	Sig 70	Deg 70	Del 71	Cap 71	Boy 72
Age Sexe	52 M	70 M	67 M	79 F	69 F	70 F	73 M	62 M	68 M	73 M	48 M
Dg	Ret	Ret	Ret	Ret MF	pré- MF	HM MF	MF	HM	H	pré- H	MF
Dg ant	-	-	pré- MF	PPP	PP lich	-	PPP	-	pso	pso PPP	-
Durée av. tt (ans)	3	-	1	-	-	1/2	-	-	3	-	8
Tt ant	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
Durée av. HN_2 (ans)	6	2	1	1	1	1	4	8	4	3	12
Tt assoc	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
Durée de HN_2 (mois)	33	21	5	18	18	4	22	12	3	6	2
Tests	-+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
NFS	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-+
Moelle	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-+
Ganglion	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-+
Aspect clin	PT	P	PTUB	PT	P	PT	Pnu	P	PK	E	Etnu
Immuno	ecz	-	-	ecz	pru rit	nec. rose	ecz	pru rit	intol loc	-	-
Résultats	TB hist dil	TB pig	M	TB pig	TB pig dil	B dil	TB pig hist	TB pig dil	M pig dil	M pru	B pig

Abréviations employées : MF mycosis fongoïde - HM : hématodermie monomorphe - Ret : réticulose cutanée maligne - PPP - para-psoriasis en plaques - pso = psoriasis ecz = eczéma.

Aspect clinique : P = plaques - T = tumeurs - N = nodules - U = ulcérations - E = érythrodermie - K = hyperkératose - B = bulles

Résultats - TB = très bon - B = bon - M = nul

Histo : histologie après traitement

int.loc : intolérance locale

pig = pigmentation des zones traitées

pru : prurit diminué

dil : dilution différente

R E S U L T A T S O B T E N U S

Préambule

Dans l'exposé et la discussion des résultats,

- sont nommés "mycosis fongoide" (MF) les cas
  .où l'histologie retrouve un aspect de mycosis fongoide
  .où l'histologie retrouve un pré-mycosis
  .où le mycosis fongoïde est retrouvé sur un prélèvement lorsque plusieurs diagnostics histologiques s'associent ou se succèdent.

- sont nommés "hématodermie monomorphe" (HM) les cas
  .où l'histologie retrouve une hématodermie monomorphe
  .où l'histologie retrouve une pré-hématodermie
  .où l'histologie retrouve une hématodermie de type indéterminé
  .où l'histologie retrouve une réticulose cutanée maligne.

- est appelée "durée de la maladie" la durée de l'affection avant son traitement par la méchloréthamine locale. S'il existe une dermatose antérieure (para-psoriasis), la durée de la maladie commence à l'apparition des premiers signes cliniques ou histologiques de transformation hématodermique.

- sont nommés "signes de sensibilisation" à la méchloréthamine locale l'apparition
  - d'un prurit généralisé et durable (plusieurs jours)
  - d'une eczématisation des zones traitées.

- est considéré comme :
  .résultat "mauvais" : l'absence totale d'action sur les lésions cutanées (même si le prurit est amélioré)
  .résultat "bon" : l'amélioration des lésions cutanées, sans toutefois obtention de leur disparition complète
  .résultat "très bon": la disparition des lésions cutanées.
- Le traitement n'étant que palliatif, il n'est pas tenu compte de la durée de la rémission obtenue.

Résultats obtenus

Le résultat général est le suivant : sur 23 cas traités, il y a

6 mauvais résultats	(26%)
6 bons résultats	(26%)
11 très bons résultats	(48%)

Analyse des résultats en fonction de divers facteurs (voir tableau)

1) l'âge du malade

l'âge moyen des malades (64 ans) est le même quels que soient le sexe du malade ou le type de son hématodermie. L'efficacite du traitement n'est pas significativement influencée par l'âge du malade.

2) le sexe du malade

La proportion de très bons résultats est similaire chez les hommes et les femmes; chez ces dernières, il n'y a pas eu de résultat nul, mais la petitesse de l'échantillon (6 cas) ne permet pas d'en tirer des conclusions.

3) le type histologique de l'hématodermie

Il y a 10 cas de M.F. et 13 cas de H.M. selon notre classification.
On trouve 70% de très bons résultats pour les malades atteints de M.F., contre 31% pour ceux atteints de H.M.

Or la répartition de ces deux groupes ne diffère pas significativement en ce qui concerne l'âge, la durée de la maladie, l'aspect clinique des lésions, l'existence d'une anergie cutanée ou d'une participation extra-cutanée.

Les meilleurs résultats constatés dans le groupe M.F. doivent donc s'expliquer par la nature même des cellules composant les infiltrats malins, et par leur plus grande sensibilité au traitement local.

4) l'existence d'un parapsoriasis antérieur

la durée moyenne d'évolution du parapsoriasis avant sa transformation est de dix ans.
Sur les 6 cas rencontrés, 4 se sont transformés en M.F. et 2 en H.M.
Le pourcentage de très bons résultats atteint 85%.

5) la durée d'évolution de la maladie

elle va de 1 à 18 ans, en moyenne 4 ans et demi.
L'efficacité du traitement n'est pas influencée par la durée d'évolution de la maladie.

6) l'existence d'un traitement majeur antérieur ou associé

la proportion de très bons résultats est plus faible lorsqu'un traitement majeur a précédé l'emploi de la méchloréthamine locale, ou y est associé.
La nature du traitement en cause n'a pas d'influence; cependant, les trois cas où le chlorambucil était associé à la moutarde à l'azote locale n'ont donné que de mauvais résultats.

7) la durée du traitement par la moutarde à l'azote (sur 22 cas)

elle va de un mois à trois ans, en moyenne 14 mois.
Les 10 cas traités pendant plus de 18 mois montrent 70% de très bons résultats; les 12 cas traités pendant moins de 18 mois ne montrent que 33% de très bons résultats.

8) l'existence d'une anergie aux tests cutanés explorant l'immunité retardée

16 malades sont anergiques à tous les tests; on ne retrouve parmi eux que 38% de très bons résultats. Des réponses normales sont retrouvées chez 7 malades; le pourcentage de très bons résultats est chez eux de 71%.

9) l'existence de phénomènes de sensibilisation à la moutarde à l'azote

sur les 7 malades présentant ces phénomènes, il y a 6 très bons résultats et un bon résultat (soit 85% et 15%).

Il faut noter que 6 des 7 malades ont été traités pendant plus de 18 mois. Enfin trois malades ont gardé une anergie cutanée totale aux tests habituels.

10) l'aspect clinique des lésions cutanées

- plaques (infiltrées ou non): 17 cas, dont 59% de très bons résultats et 17,5% de mauvais résultats.
- érythrodermie: 10 cas, dont 30% de très bons et 30% de mauvais résultats.
- tumeurs: 8 cas, dont 25% de très bons et 62,5% de mauvais résultats.
- nodules et ulcérations: 6 cas, dont 17% de très bons et 50% de mauvais résultats.

Le traitement s'avère donc plus efficace sur les formes de la maladie avec des plaques ou une érythrodermie, que sur les formes à nodules, ulcérations ou tumeurs. Les tumeurs ayant bien répondu au traitement étaient eczématisées.

11) l'existence d'une participation extra-cutanée

Il y a 12 cas où la maladie s'accompagne de malignité dans le ganglion, le sang ou la moelle; parmi eux, il n'y a que 33% de très bons résultats.
Chez les malades dont seule la peau est atteinte, le pourcentage de très bons résultats atteint 63%.
L'existence d'une malignité extra-cutanée est sanguine et/ou ganglionnaire dans sept cas; les très bons résultats sont rencontrés dans la proportion de 44%.
La moelle est également pathologique chez cinq malades; on ne compte que 20% de très bons résultats chez ces derniers.
La présence de "cellules de Sézary" (6 cas) ou l'existence d'un traitement majeur associé (9 cas) s'accompagnent d'une moins bonne efficacité de la méchloréthamine locale.

Il faut noter que sur les 16 malades qui présentent une anergie cutanée totale, 10 ont une hématodermie avec participation extra-cutanée, dont 5 avec une participation médullaire. Tandis que les 7 malades qui ont conservé un pouvoir immunologique normal, et des réponses normales aux tests cutanés, n'ont que rarement une participation maligne extra-cutanée (2 cas), et aucune médullaire.
On peut donc penser que l'existence d'un pouvoir immunologique conservé est favorable à la fois par la rareté de l'atteinte médullo-sanguine et ganglionnaire, et par la possibilité de survenue d'une eczématisation au produit.

En conclusion

- sont sans influence sur l'efficacité du traitement :
  - .l'âge du malade
  - .le sexe du malade
  - .la durée de la maladie avant le traitement.
- on rencontre plus souvent de très bons résultats si :
  - .il s'agit d'un mycosis fongoide (1,9)
  - .un parapsoriasis a précédé l'hématodermie (2,9)
  - .le traitement est poursuivi pendant plus de 18 mois (1,9)
  - .le pouvoir immunologique est conservé (1,54)
  - .il existe une sensibilisation à la moutarde à l'azote (3,9)
  - .la maladie est strictement cutanée (1,06)
  - .l'aspect clinique est fait de plaques (0,79)
- on rencontre plus rarement de très bons résultats si :
  - .il s'agit d'une hématodermie monomorphe (1,49)
  - .d'autres traitements majeurs ont précédé la moutarde à l'azote ou y sont associés (5)
  - .le traitement dure moins de 18 mois (2,8)
  - .l'anergie cutanée est totale (0,71)
  - .le sang, la moelle ou les ganglions sont pathologiques (1,07)
  - .l'aspect clinique est fait de tumeurs (1,62) de nodules, d'ulcères (2,4) ou d'érythrodermie (1,29)

(entre parenthèses : la valeur du χ_2)

TABLEAU RECAPITULATIF des RESULTATS OBTENUS
en fonction de divers paramètres

		mauvais	bon	très bon	nombre de cas
total		6(26%)	6(26%)	11(48%)	23
sexe	M	6(33%)	3(17%)	9(50%)	18
	F	0	3(60%)	2(40%)	5
âge	moins de 65	2(25%)	2(25%)	4(50%)	8
	65 à 70	2(28,5%)	2(28,5%)	3(43%)	7
	plus de 70	2(25%)	2(25%)	4(50%)	8
aspect histologique	MF	0	3(30%)	7(70%)	10
	HM	6(46%)	3(23%)	4(31%)	13
aspect clinique	P	3(17%)	4(24%)	10(59%)	17
	E	3(30%)	4(40%)	3(30%)	10
	NU	3(50%)	2(33%)	1(17%)	6
	T	5(63%)	1(12%)	2(25%)	8
urée d'évolution	moins de 4 ans	5(31%)	3(19%)	8(50%)	16
	plus de 5 ans	1(14%)	3(43%)	3(43%)	7
utre traitement ajeur	antérieur	4(31%)	6(46%)	3(23%)	13
	associé	4(36%)	4(36%)	3(28%)	11
	total	8(33%)	10(42%)	6(25%)	24
urée du traitement	moins de 18 mois	3(25%)	5(42%)	4(33%)	12
	plus de 18 mois	2(20%)	1(10%)	7(70%)	10
allergie	tests négatifs	4(25%)	6(37,5%)	6(37,5%)	16
	tests positifs	2(29%)	0	5(71%)	7
	sensibilisation	0	1(15%)	6(85%)	7
	non sensibilisation	6(38%)	5(31%)	5(31%)	16
participation extra-utanée	sang et/ou ganglion	2(29%)	2(29%)	3(42%)	7
	moelle	1(20%)	3(60%)	1(20%)	5
	total	3(25%)	5(42%)	4(33%)	12
	strictement cutanée	3(27%)	1(10%)	7(63%)	11

COMPARAISON AVEC LES RESULTATS PUBLIES

DANS LA LITTERATURE

à propos de quelques points particuliers

---

1) <u>les différentes techniques employées</u>

Des techniques différentes ont été employées, portant sur la concentration, le temps d'application et la fréquence des badigeonnages.
Au début, la solution employée était à une concentration de 10 mg pour 50 cc. Par la suite ont été employées des solutions à 10 mg pour 40 ou pour 20 cc. Var Scott a employé des solutions très concentrées, sans obtenir d'efficacité meilleure, et avec production d'érythèmes d'irritation primaire.

Les applications ont d'abord été faites tous les jours pendant de courtes séries de 3-4 jours. L'absence de réactions défavorables a permis des applications quotidiennes pendant plus longtemps (ARUNDELL).
Actuellement, on préfère les applications faites tous les deux jours, ou une ou deux fois par semaine. Dans certains cas priviligiés, le malade se traite "à la demande", devant la résurgence d'une lésion.

En général la solution est laissée en place 3 à 6 heures, avant le lavage à l'eau savonneuse. Dans des cas de prurit mal supporté, ARUNDELL fait laver la région traitée après 15 minutes d'application.
Le maintien pendant 3 heures d'un pansement occlusif sur la région badigeonnée (SIPOS) ne semble pas apporter

d'amélioration sur la technique habituelle, d'autant qu'on connait la rapidité de dégradation du produit en solution.

2) les phénomènes de sensibilisation à la moutarde à l'azote

Considérée d'abord comme un incident gênant, l'apparition d'une eczématisation a été reconnue favorable; la fréquence de survenue d'une telle eczématisation varie selon les auteurs, de 11 à 69% des cas. (30% dans notre série). Elle semble être favorisée par l'emploi de solutions concentrées (10mg pour 20 cc) et par le badigeonnage de grandes surfaces. En revanche, la fréquence des applications ne semble pas en cause (69% de sensibilisations dans une série de malades de WALDORF, traitée par une application par semaine).

3) le type lésionnel rencontré

Les auteurs s'accordent à dire que les meilleurs résultats se retrouvent dans les formes avec plaques et ulcérations (SIPOS, ARUNDELL, WALDORF). Les tumeurs sont en règle résistantes.

Dans une étude portant sur 21 cas, VAN SCOTT trouve :

- pour les plaques : 79% de très bons résultats
- pour les érythrodermies : 75% de très bons résultats
- pour les tumeurs : aucun bon résultat.

Notre série montre également une meilleure efficacité du traitement sur les plaques, et une faible efficacité sur les tumeurs.

Les quelques tumeurs ou nodules améliorés étaient eczématisés.

4) l'histologie des lésions après traitement

En 1961, une étude faite par VILANOVA montre que l'activité de la méchloréthamine locale s'exerce en premier lieu sur les petits lymphocytes des infiltrats, puis sur les cellules hématiques, tandis que les cellules réticulaires forment l'essentiel de l'infiltrat résiduel.
En 1968, WALDORF trouve au contraire une diminution des cellules de tout type tandis que seuls les lymphocytes restent intacts.
Les deux auteurs retrouvent la disparition des cellules atypiques et l'apparition de mélanophores, traduisant l'atteinte des cellules épithéliales.

Dans nos six coupes histologiques faites après traitement, nous trouvons :

- une absence de parallèlisme histo-clinique; trois malades bien améliorés cliniquement conservent une histologie non modifiée.
- une amélioration plus fréquente des infiltrats de type mycosique par rapport aux infiltrats monomorphes.
- la disparition des lymphocytes, la diminution importante des éosinophiles, enfin la persistance des cellules réticulaires, qui forment l'infiltrat résiduel.

Une étude en microscopie électronique après traitement a été publiée par Mme SANDBANK. Il s'agit de trois cas où l'histologie optique était inchangée. Il existe une augmentation du réticulum endoplasmique, une augmentation du nombre des organelles cytoplasmiques et des mitochondries, la présence de corps denses liés aux membranes, interprétés comme des lysosomes.

Il faut noter que la même étude faite après d'autres modes de traitement n'a retrouvé aucune modification en microscopie électronique.

5) incidents rencontrés

La plupart des auteurs signalent le prurit qui suit les badigeonnages. Nous le rencontrons dans la majorité des cas. Ce prurit peut parfois devenir un obstacle à la poursuite du traitement; plutôt que de faire laver rapidement les zones traitées, nous diluons la solution; l'application après levigvage de corticoïdes locaux est également très utile.

La pigmentation des régions badigeonnées, fréquemment rapportée dans la littérature, apparait chez 13 de nos malades.

Dans quatre cas, un premier essai de traitement a été interrompu par des réactions d'intolérance locale; un second essai a été toléré et le traitement a pu être poursuivi.

Enfin rappelons qu'il n'existe aucune toxicité générale, et que les malades ne sont plus surveillés sur le plan sanguin et médullaire, tandis que c'est le cas pour d'autres agents anti-mitotiques même en applications locales.

C O N C L U S I O N

La moutarde à l'azote employée en applications locales a été étudiée au cours de ce travail sur 23 cas d'hématodermies.

Selon notre classification, et en sachant la difficulté d'établir avec certitude la nature de la prolifération rencontrée, 10 sujets étaient atteints de mycosis fongoïde et 13 de réticulose maligne, ou d'hématodermie monomorphe.

Le résultat de ce traitement a été très satisfaisant.

Le prurit, symptôme majeur de l'affection, a disparu dans la presque totalité des cas (20 sur 23).

Les lésions cutanées elles-mêmes ont été améliorées dans une proportion de 75% des cas environ.

Les formes érythémato-squameuses, eczémato-lichéniennes et érythrodermiques ont le plus fidèlement répondu au traitement.

Qu'il s'agisse de placards infiltrés, de nodules ou même de tumeurs, les formes infiltrées ont également été améliorées, bien que dans un pourcentage moindre.

L'apparition d'une eczématisation de contact, et de façon générale la conservation du potentiel immunologique des malades se sont accompagnées d'une plus grande fréquence de bons résultats.

Mais le traitement a pu être bénéfique à certains sujets n'ayant présenté aucun signe de sensibilisation.

La technique employée est très simple. L'absence de résorption transcutanée du produit permet un traitement en ambulatoire.

La surveillance hématologique périodique n'a jamais montré de signes de toxicité générale.

Les dilutions employées et la fréquence des applications peuvent être adaptées à chaque cas; les cures sont renouvelables à volonté.
Cependant, malgré ses avantages, ce traitement reste palliatif, et l'affection finit à la longue par lui échapper.
Les applications peuvent alors être continuées, en association avec la chimiothérapie générale ou la radiothérapie.

En définitive, cette méthode constitue un traitement de choix des hématodermies; élément de base pour traiter l'affection débutante, dont elle contrôle le prurit, elle reste un appoint utile des formes plus évoluées.
Par son inocuité, sa simplicité d'emploi, son efficacité, elle mérite d'être plus largement employée.

B I B L I O G R A P H I E

ABELE D.C. DOBSON R.L. the treatment of mycosis fungoides with a new agent: cyclophosphamide (Cytoxan)
Arch Derm 82 1960 pp 725-731

ADAIR F.E. BAGG H.J. experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichlorethylsulfide (mustard gas)
Ann Surg 93 1931 p 190

ADELSON N.M. contribution à l'étude des moutardes à l'azote
Thèse Paris 1964 n° 952

AMIEL J.L. perspectives de l'immunothérapie des cancers
Rev Prat 18,9 21 mars 1968 pp 1273-1283

ARUNDELL F.D. CHAN W.H. mycosis fungoides : topical use of nitrogen mustard in recurrent cases
Calif Med 109,6 decembre 1968 pp 458-461

BERNARD J. maladies du sang et des organes hématopoïétiques
Flammarion éd. Paris pp 925 et 469-469a

BIERMAN H.R. KELLY K.H. DOD K.S. BYRON R.L.Jr. SHINKIN M.H. studies on the blood supply of tumors in man. II.intra-arterial nitrogen mustard therapy of cutaneous lesions
J Nat Cancer Inst 11 1951 pp 891-905

BLAYLOCK W.K. CLENDENNING W.E. CARBONE P.P. VAN SCOTT E.J. normal immunologic reactivity in patients with the lymphoma mycosis fungoides
Cancer 19,2 fevrier 1966 pp 233-236

BLOCK M. MURPHY J.C. effects of nitrogen mustard in mycosis fungoides
Arch Path 46 1948 pp 519-528

BRULE G. chimiothérapie et hormonothérapie
Rev Prat 20,27 21 octobre 1970 cancérologie pp 4259-4270

BRUNK S.F. treatment of lymphomas with antineoplastic agents
J Iowa Med Soc 58 octobre 1968 pp 1038-1041

CAPPELAERE P. MADELAIN M. les hématodermies de l'adulte
La Clinique 67,685 31 mai 1972 pp 211-219

CARLI-BASSET C. BENATRE A. les hématodermies
Livrets du médecin 3,10 1971 pp 489-497

CAZAL P. IZARN P. leucose lymphoïde chronique ou lymphose chronique
EMC Sang vol 1 13012 A 10 mars 1963 pp 1-12

CHRISTOL D. pathologie du système réticulo-endothélial
EMC Sang vol 2 13034 A 10 p 9

CIVATTE J. LARREGUE H. les hématodermies
Conc Méd 92-12 20 mars 1971 pp 2105-2111

CLENDENNING W.E. VAN SCOTT E.J. skin autografts and homografts in patients with the lymphoma mycosis fungoides
Cancer Res decembre 1965

CONNORS T.A. the need for additional alkylating agents
Cancer Res 29 1969 pp 2443-2447

COTTINI G.B. RANDAZZO S.D. emploi de la démécolcine en dermatologie. Premier travail : résultats cliniques
Dermatologica 110 juin 1955 pp 426-438

CYR D.P. GEOKAS M.C. WORSLEY G.H.
mycosis fungoides. Hematologic findings and terminal course
Arch Derm 94 1966 pp 558-573

DANIEL F. les hématodermies de l'adulte
La Clinique 63,643 mai 1968 pp 373-385

DEGOS R. Dermatologie
Flammarion éd.Paris tome 2 1959 pp 893-934

DEGOS R. CIVATTE J. TOURAINE R. OSSIPOVSKI B. GONZALES-MENDOZA A.
Confrontation anatomo-clinique de 129 hémo-réticulopathies malignes cutanées
Ann Derm Syph Paris 92,2 1965 pp 121-127

DEGOS R. OSSIPOVSKI B. MORELL C. Les lésions cutanées des leucémies
Presse Médic 1956 64,76 pp 1725-1726
64,80 pp 1835-1837

DELZANT O. traitement du mycosis fongoide
Vie Méd 44 juin 1963 pp 979-984

DUPERRAT R. Précis de dermatologie
Maloine éd. Paris chap XXXVIII pp 817-845

ELALOUF C. GIRARD J. DUREPAIRE R.M. GRUPPER Ch.
traitement des réticulo-hémopathies malignes par badigeonnage avec la moutarde à l'azote
Bull Soc Fr Derm Syph 77 1970 pp 782-786

EPSTEIN E.H. LEVIN D.L. CROFT J.D. LUTZNER M.A.
Mycosis fungoides,Survival,prognostic features, response to therapy and autopsy findings.
Medicine 15,1 janv.1972 pp 61-72

EPSTEIN W.L. induction of allergic contact dermatitis in patients with the lymphoma-leukemia complex
J Invest Derm 30 janvier 1958 pp 39-40

FALKSON G. SCHULZ E.J. some aspects of the use of cytostatic drugs in dermatology
S Afr Med J 40 23 avril 1966 pp 339-342

FITZPATRICK T.B. ARNDT K.A. CLARK W.H.Jr. EISEN A.Z. VAN SCOTT E.J. VAUGHAN J.H.
Dermatology in general medicine
Mc Graw-Hill inc.éd. p 565

FREI E. the curative treatment of lymphomas
Calif Med 113 octobre 1970 p 47

GOFFART M. réaction des vésicants oxydants et ions métalliques avec les radicaux SH de la peau
Arch Int Pharmacodyn 74,9 1947

GOLDMAN L. MAC NARY R.R. acquired hypersensitivity to chlorinated ethylamine vesicants
Arch Derm 48 1943 p 15

GOODMAN L.S. WINTROBE M.M. DAMESHEK W. GOODMAN M.J. GILMAN A. McLENNAN M.
Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis-(β-chlorethyl)aminohydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders
JAMA 132 1946 pp 119-132

DE GRACIANSKI P. PARAF P. les hématodermies
Masson éd. Paris 1949

GRUPPER Ch. SIRKIS L. Le thiotépa en applications locales avec occlusion dans le mycosis fongoïde
Bull Soc Fr Derm Syph 72,4 juillet 1965 pp 338-340

HASERICK J.R. RICHARDSON J.H. GRANT D.J.
remission of lesions in mycosis fungoides following topical application of nitrogen mustard.A case report
Cleveland Clin Quart 26 juillet 1959 pp 144-147

HAYNES H.A. VAN SCOTT E.J. therapy of mycosis fungoides
Prog Derm 3,1 mars 1968 pp 1-5

HENSTELL L. nitrogen mustard and its uses in the treatment of disease
Med Press 5958 1963 pp 87-90

JACOBSON L.O. SPURR C.L. BARRON E.S.G. SMITH T. LUSBAUGH C. DICK G.F.
nitrogen mustard therapy; studies on the effect of methyl-bis-(β-chlorethyl) amine hydrochloride on neoplastic diseases and allied disorders of the hemopoietic system
JAMA 132 1946 p 263

JUSTIN-BESANÇON L. LAMOTTE-BARILLON S. POLONOVSKI C.
introduction biologique à l'étude des analogues de l'ypérite (substances dites moutardes à l'azote ou au soufre)
Sem hôp Paris XXX 24,47 22 juin 1948 pp 1511-1518

JUSTIN-BESANÇON L. LAMOTTE-BARILLON S. POLONOVSKI C.
premiers résultats de recherches biologiques effectuées au cours de l'étude thérapeutique des analogues de l'ypérite
Sem Hôp Paris XXX 24,47 22 juin 1948 pp 1529-1532

KARNOFSKI D.A. ABELMANN W.H. CRAVER L.F. BURCHENAL J.H.
The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinome
Cancer 1,4 novembre 1948

KIERLAND R.R. WATKINS C.H. SHULLENBERGER C.C.
The use of nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoides
J Invest Derm 9 1947 pp 195-201

KLEIN E. Local cytostatic chemotherapy and immunology
Geriatrics 23 1968 p 154

LACHER M.J.chemotherapy of lymphomas
Med Times 98 mai 1970 pp 96-102

LAPIERE S. mycosis fongoïde
EMC Dermatologie 12780 A1.0 1962 pp 1-8

LASHINSKI A.M. Mycosis fungoides : response of mycosis fungoides to teleroentgen therapy
AMA Arch Derm 81 1960 pp 476-477

LE COULANT P. TEXIER L. MALEVILLE J.
hématodermies
J Med Bordeaux 137 mars 1960 pp 232-243

LITWIN M. cité in "pommades anti-mitotiques"
Conc Méd 91,2 11 janvier 1969 p 203

LUIKART R. mycosis fungoides
Arch Derm 99 mars 1969 pp 376-378

MAC CANN J.J.et coll. cross-linking of DNA by alkylating agents and effects on DNA function in the chick embryo
31 novembre 1971 pp 1573-1579

MAC DONALD C.J. antitumor drugs in diseasesof the skin
Conn Med 30 juin 1967 pp 416-421

MADISON J.F. HASERICK J.R.
topically applied mechlorethamine in 12 dermatoses
Arch Derm 86 1962 pp 663-667

MALLARME J. étude d'ensemble des lymphomes malins
Rev Prat 14,13 1 mai 1964 pp 1713-1743

MATHE G. et coll. réticulosarcomes et lymphosarcomes
EMC Sang tome 2 13033 A10

MATHE G. TUBIANA M. traitement des leucémies et hémato-sarcomes
EMC Thérapeutique tome 3 25406 A10 p 20

MAY-LEVIN F. immunologie et ses éventuelles applications thérapeutiques
Rev Prat 20,27 21 octobre 1970 Cancérologie pp 4245-4256

MICHEL P.J. CRETIN J. LEPINE Y.
prémycosis rebelle au traitement classique; heureux résultat d'un essai de traitement local antimitotique (thiotépa) sous pansement occlusif
Bull Soc Fr Derm Syph 72 1965 pp 27-30

MIKOL C. indications des médications cytostatiques en dermatologie
Presse Méd 75,28 1967 p 1458

MILLER J.L. HEARIN J.T. FIELDS J.P.
diagnosis : MF.Selected lesions treated with topically applied radioactive phosphorus
AMA Arch Derm 81 1960 pp 1033-1036

NEXMAND P.H. skin sensitization to nitrogen mustard with reference to the cytologio differences between primary-irritant and eczematous reactions.
Dermatologica 100 1950 pp 73-86

OSBORNE E.D. JORDON J.W. HOOK F.C. POCHIERER M.D.
nitrogan mustard therapy in cutaneous blastomatous diseases
JAMA 135 1947 p 1123

OSSIPOVSKI B.thérapeutique des hématodermies
Rev Prat 13,23 11 septembre 1963
pp 2795-2800

PETERS R.A. WAKELIN R.W. observation upon a compound of mustard gas and keratine
Biochem Journ 41 1947 p 550

PHILPOT O.S. WODBURNE A.R. WALDRIFF G.A. nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoides
JAMA 135 1947 p 631

PIGUET B. mycosis fongoïde
J Med Chir Prat 135 juin 1964 pp 152-166

PLAUCHU M. BUSSY L. les dérivés azotés de l'ypérite en thérapeutique
J Med Lyon 832 5 avril 1954 pp 297-317

PRUNIERAS M. CACHARD-BERGER D. DUREPAIRE R.M. GRUPPER Ch. étude sur les hématodermies (microscopie électronique)
Ann Derm Syph Paris 98,3 1971 pp 316-321

RATNER A.C. WALDORF D.S. VAN SCOTT E.J. alterations of lesions of mycosis fungoides lymphoma by direct imposition of delayed hypersensitivity reactions
Cancer 21,1 Janvier 1968 pp 83-88

RHOADS C.P. nitrogen mustard in treatment of neoplastic disease; official statement
JAMA 131 juin 1946 pp 656-658

ROMIEU C. SERROU B. PUJOL H. SOLASSOL C. apport des tests cutanés dans le pronostic du cancer
Soc Med Montpellier 17 décembre 1971
cité in Rev Prat 22,18 21 juin 1972
pp 2870-2872

ROOK A. WILKINSON D.S. EBLING F.J.G.
Textbook of dermatology Tome 2 p 1818

ROSTEMBERG A.Jr. MEAGHER G.B. mycosis fungoides
Arch Derm 85 1962 p 135

RUSSEL B. BASS B.H. mycosis fungoides treated with cytotoxic drugs
Brit J Derm 74 avril 1962 p 154

RYAN R. cité in "traitement local des épithéliomas cutanés"
Conc Méd 92,6 7 février 1970 p 1179

SANDBANK M. BEN-BASSAT M.
mycosis fungoides and Sezary's syndrome. Light and electron microscopic study before and after treatment
Israel J Med Sc 7,11 novembre 1971 pp 1262-1270

SCHNEIDER M. effet des chimiothérapies antimitotiques sur une réaction d'hypersensibilité retardée (BCG)
Rev Franç Etudes Clin Biol 13 1968 p 877

SCHWARZENBERG L. la chimiothérapie des cancers
Bull Mém Soc Chir Paris 61,6
1971 pp 338-345

SMITH L.M. GARETT H.D.
resin of podophyllin in treatment of cancerous and precancerous conditions of skin
Arch Derm 61 1950 p 946

SIPOS K. painting treatment of nitrogen mustard in mycosis fungoides
Dermatologica 130 1965 pp 3-11

SULLIVAN M. ZELL L. McCULLOCH H.
failure of podophyllin in the treatment of cutaneous carcinoma
Johns Hopkins Hosp Bull 90 1952 p 368

SULZBERGER M.B. BAER R.L. KANOF A. LOWENBERG C.
skin sensitization to vesicant agents of chemical warfare
J Invest Derm 8 1947 pp 365-393

SZODORAY L.Von. KÓROSSY A.
über die Wirkung die Nitrogensenfgases auf gesunde und kranke Haut
Dermatologica 103 1951 pp 36-42

TAFFEL M. experiences treatment of neoplastic diseases with nitrogen mustard
Yale J Biol Med 19 1947 p 971

THIERS H. PELLOUX H. COLOMB D. FAYOLLE J. JOUD R. TRUCHOT R.
premiers résultats de mycosis fongoïdes traités par le thiocolciran
Bull Soc Fr Derm Syph 67 1960 pp 128-129

TOURAINE A. Les "moutardes azotées" en dermatologie
La Médecine 29 mai 1948 pp 8-12

VAN PUTTEN L.M. et coll. factors determining cell killing by chemotherapeutic agents in vivo.II. Melphalan,chlorambucil and nitrogen mustard
Eur J Cancer 7 février 1971 pp 11-16

VAN SCOTT E.J. WINTERS P.L.
response of mycosis fungoides to intensive external treatment with nitrogen mustard
Arch Derm 102 14 novembre 1970 pp 507-514

VILANOVA X. DE MORAGAS J.M.
mostaza nitrogenada topica en la micosis fungoide
Actas dermo-sifiliograf 52 7 septembre 1961 pp 253-264

VINEYARD W.R. MITCHELL D.E.
local therapy of mycosis fungoides with cytotoxic agents; A case report
Arch Derm 84,6 décembre 1961 pp 928-931

VOGEL J. ANDRADE R. KOPF A.W.
mycosis fungoides response to teleroentgen therapy and topically applied mechlorethamine
Arch Derm 88 1963 p 85

WALDORF D.S. HAYNES H.A. VAN SCOTT E.J.
cutaneous hypersensitivity and desensitization to mechlorethamine in patients with mycosis fungoides lymphoma
Ann Int Med 67,2 août 1967 pp 282-290

WALDORF D.S. RATNER A.C. VAN SCOTT E.J.
cells in lesions of mycosis fungoides lymphoma following therapy; changes in number and type
Cancer 21,2 février 1968 pp 264-269

WALDORF D.S. mycosis fungoides response to topical nitrogen mustard
Arch Derm 97 mai 1968 pp 608-609

WARWICK G. P. the mechanism of action of alkylating agents
Cancer Res 23 1963 pp 1315-1333

WATSON J.I. WILKINSON R.D. CRAIG G.E.
topical nitrogen mustard in cutaneous lymphosarcoma (mycosis fungoides)
Canada Med Ass J 87 décembre 1962 pp 1284-1285

WHEELER G. P. studies related to the mechanism of action of cytotoxic alkylating agents
Cancer Res 22 1962 pp 651-688

WILKINSON R.D. HASERICK J.R.
topical nitrogen mustard therapy in mycosis fungoides
AMA Arch Derm 82 1960 p 440

WILLIAMS A.C. KLEIN E.
experiences with local chemotherapy and immunotherapy in premalignant and malignant skin lesions
Cancer 25,2 février 1970 pp 450-462

WINTROBE M.M. HUGULEY C.M.Jr. McLENNAN M.T. CARVALHO de LIMA L.P.
nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkin's disease,lymphosarcoma and leukemia
Ann Int Med 27 1947 pp 529-540

WORINGER F. WILHELM E. action de la moutarde à l'azote dans le psorasis
Bull Soc Fr Derm Syph 22/2/59 pp 382-384

WRIGHT J.C. LYONS M.M. WALKER D.G. GOLOMB F.M. GUMPORT S.L. MEDREK T.J. observations on the use of cancer chemotherapic agents in patients with mycosis fungoides
Cancer 17,8 août 1964 pp 1045-1062

YAMADA S. studies on the effects of nitrogen mustard in local applications.Part I.acuity of nitrogen mustard inhibiting the growth of fibroblasts in tissue culture
Nagoya J Med Sci 15 1952 pp 40-45

ZACKHEIM H.S. FARBER E.M.
Topical antimetabolites
Ann Rev of Medicine 21 1970 pp 59-66

les hématodermies
Rev Prat 13,23 11 septembre 1963
- DEGOS R. conception d'ensemble pp 2751-2756
- TOURAINE R. étude clinique 2759-2771
- CIVATTE J. étude histologique 2773-2776
- OSSIPOVSKI B. étude cytologique 2779-2782
- DEGOS R. cadres nosologiques 2785-2792
- OSSIPOVSKI B. thérapeutique (déjà cité) 2795-2800

Vu, le Président de thèse

M. le Professeur DEGOS

Vu, le Doyen de la Faculté

SAINT-ANTOINE

M. le Professeur LOYGUE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET